No d'ordre : 216

THÈSES

présentées à la
FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

pour obtenir le titre de
DOCTEUR-INGÉNIEUR

par

Albert BAYSANG
Ingénieur-Chimiste E S C M

1ère THÈSE

Sur l'Hétérocyclisation du Nitrile Hippurique

2ème THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 7 Décembre 1968 devant la Commission d'Examen

MM. A. MAILLARD ..... Président
A. BANDERET, J.-P. FLEURY ..... Examinateurs

No d'ordre : 216

THÈSES

présentées à la
FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

pour obtenir le titre de
DOCTEUR-INGÉNIEUR

par

Albert BAYSANG
Ingénieur-Chimiste E S C M

1ère THÈSE

Sur l'Hétérocyclisation du Nitrile Hippurique

2ème THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 7 Décembre 1968 devant la Commission d'Examen

MM. A. MAILLARD ..... Président
A. BANDERET, J.-P. FLEURY ..... Examinateurs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DES SCIENCES

Doyen : Professeur J.H. VIVIEN

Doyens Honoraires : A.KIRRMANN, P.LACROUTE, H.J.MARESQUELLE G.MILLOT

Professeurs Honoraires : P.DE BEAUCHAMP, L.BOISSELET, H.CARTAN G. CERF, C.CHABAUTY, A.CHRETIEN, J.DENY, Ch.EHRESMANN, M.FRECHET, Mle S.GILLET, A.HEE, R.HOCART, A.KIRRMANN, G.LEMEE, P.L'HERITIER, A.LICHNEROWICZ, L.NEEL, Ch.SADRON, E.TERROINE, R.THIRY, H.VILLAT, H.WEISS, Et.WOLFF, J.YVON.

Maître de Conférences Honoraire: R.WEIL.

Professeurs :

H.J.MARESQUELLE	T.	Biologie végétale
A.ROUSSEL	T.	Calcul différentiel et intégral et théorie des fonctions
H.FORESTIER	T.	Chimie générale
J.ROTHE	T.	Physique du Globe
P.LACROUTE	T.	Astronomie
J.H.VIVIEN	T.	Zoologie et Embryologie expérimentale
A.MAILLARD	T.	Physicochimie du Pétrole
S.GORODETZKY	T.	Physique générale et Physique nucléaire
L.SACKMANN	T.	Mécanique des Fluides
J.BYE	T.	Chimie Physique
R.LOMBARD	T.	Chimie organique
Mle M.PEREY	T.	Chimie nucléaire
S.GOLDSZTAUB	T.	Minéralogie et Pétrographie
P.JOLY	T.	Biologie générale
H.BENOIT	T.	Physicochimie macromoléculaire
P.CUER	T.	Physique générale et physique corpusculaire
G.MILLOT	T.	Géologie et Paléontologie
R.LECOLAZET	T.T.P.	Physique du Globe
H.SAUCIER	T.T.P.	Minéralogie
R.ROHMER	T.	Chimie minérale
Mle A.GAGNIEU	T.T.P.	Botanique
S.NIKITINE	T.	Physique générale
F.STUTINSKY	T.	Physiologie générale

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552711_0012

B.WURTZ	T.T.P.	Chimie biologique
J.BRENET	T.	Electrochimie
G.OURISSON	T.T.P.	Chimie
A.GOCHE	T.T.P.	Physique nucléaire
R.CERF	T.	Physique générale
J.FRENKEL	T.T.P.	Mathématiques
P.TAGLANG	T.	Physique
J.P.LONGCHAMP	T.T.P.	Physique
A.DELUZARCHE	T.T.P.	Chimie
J.B.DONNET	T.T.P.	Chimie Physique
R.ARMBRUSTER	T.T.P.	Physique
A.ROCHE	T.T.P.	Physique du Globe
L.HIRTH	T.	Microbiologie
A.SIGOT	P.S.C.	Zoologie
J.COGNE	T.T.P.	Géologie
A.FUCHS	T.	Ménanique rationnelle
A.GALLMANN	T.T.P.	Physique
P.MIALHE	T.T.P.	Physiologie animale
J.P.EBEL	T.	Chimie biologique
J.PARROD	T.T.P.	Chimie
R.WEY	T.T.P.	Chimie
Mme D.MAGNAC	T.T.P.	Physique
M.DAUNE	P.S.C.	Physique
J.P.ADLOFF	T.T.P.	Chimie nucléaire
D.BERNARD	T.T.P.	Méthodes mathématiques dc la physique
M.ZISMAN	T.T.P.	Mathématiques
E.DANIEL	T.	Physique expérimentale
P.CHEVALLIER	T.	Physique
J.GREMILLARD	T.T.P.	Mécanique des Fluides
P.CARTIER	T.	Mathématiques
G.REEB	T.	Topologie
F.NORGUET	T.	Analyse supérieure
R.CHAUVIN	T.	Psychophysiologie
J.WUCHER	P.S.C.	Physique
Mme M.BRINI	P.S.C.	Chimie
G.PERNY	P.S.C.	Physique
R.BARO	P.S.C.	Physique
H.DURANTON	P.S.C.	Botanique
R.WEISS	T.T.P.	Chimie
P.FEDERLIN	T.T.P.	Chimie
J.LERAY	P.S.C.	Physique
J.P.SCHWING	P.S.C.	Chimie
M.SIESKIND	P.S.C.	Physique
G.MONSONEGO	T.	Physique théorique
P.GABRIEL	T.T.P.	Mathématiques
C.WIPPLER	T.	Physicochimie des Hauts Polymères industriels
P.A.MEYER	T.T.P.	Mathématiques
G.WEILL	P.S.C.	Physique
J.M.BLOCH	T.	Chimie
A.CLAUSS	P.S.C.	Chimie
E.FOLLENIUS	P.S.C.	Zoologie

J.LUCAS ..... P.S.C. Géologie
G.GLAESER ..... T. Mathématiques
J.J.THIEBOLD ..... P.S.C. Biologie animale
J.H.WEIL ..... P.S.C. Chimie biologique
D.FOATA ..... P.S.C. Mathématiques.

Professeurs Associés :

S.R. DE GROOT ..... Physique
R.MARCHESSAULT ..... Physicochimie macromoléculaire
G.LUMER ..... Mathématiques
R.MORIARTY ..... Chimie organique
J.AUSLANDER ..... Physique corpusculaire

Maîtres de Conférences :

H.DANAN ..... Physique
Mme WINTER Ch. ..... Physique
J.P.EBERHART ..... Minéralogie
Mme D.CAGNIANT ..... Chimie
X.FERNIQUE ..... Mathématiques
J.STREITH ..... Chimie
F.GAUTIER ..... Physique propédeutique
G.SUTTER ..... Physique électronique
J.L.VERDIER ..... Mathématiques
J.M.LEHN ..... Chimie
Cl.ROBERT ..... Physique
Mr.LACROUTE ..... Biologie végétale
M.GOUNOT ..... Botanique
J.PRADINES ..... Mathématiques
A.GIRARDIE ..... Biologie animale
F.BECKER ..... Physique mathématique
J.DEHAND ..... Chimie minérale
Cl.GODBILLON ..... Mathématiques
M.KAROUBI ..... Mathématiques
A.MIGNOT ..... Mathématiques appliquées

Maître de Conférences Associé :

V.AVANISSIAN ..... Mathématiques

Secrétaire : G. SAINT-PE.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur Jean-Pierre FLEURY

A MES PARENTS

A MON EPOUSE

A MA TANTE

Madame Rose GALLAND

A V A N T - P R O P O S

Le présent travail a été effectué de 1959 à 1962 au Laboratoire de Chimie Organique Générale de l'Ecole Supérieure de Chimie de Mulhouse. Il a été complété en 1968 par quelques données de spectroscopie, en particulier de résonance magnétique nucléaire.

Je ne saurais l'aborder sans témoigner à mon Maître, Monsieur le Professeur Jean-Pierre FLEURY, ma respectueuse et profonde reconnaissance pour l'intérêt constant et la grande sollicitude avec lesquels il a toujours guidé mes recherches.

Je suis heureux d'exprimer toute ma gratitude aux ETABLISSEMENTS GEIGY HUNINGUE, dont l'appui matériel a rendu possible l'accomplissement de cette étude et, particulièrement, à Monsieur R. DISERENS, Directeur Technique, pour le bienveillant intérêt qu'il m'a constamment témoigné.

Je tiens à remercier également Messieurs KILLE et ROESLER, qui m'ont fait profiter de leur expérience dans la prise des spectres R.M.N.

Mon respectueux hommage va aussi à tous mes anciens Professeurs pour le précieux enseignement dont j'ai été heureux de bénéficier.

I N T R O D U C T I O N

Depuis une vingtaine d'années, la chimie des dérivés hétérocycliques a suscité un intérêt croissant chez différents groupes de chercheurs, en particulier pour l'élaboration de dérivés à activité pharmacodynamique et de matières colorantes nouvelles. Ainsi, et pour ne citer que le domaine très restreint des oxazoles et thiazoles, une impulsion majeure avait été donnée dans cette série par les travaux effectués lors de l'élucidation de la structure de la pénicilline.

Un principe très général, valable pour l'accès à des hétérocycles à 5, 6 ou 7 mailles, consiste à cycliser des nitriles porteurs d'un hétéroatome Z dans la chaîne :

Dans cette réaction, on met à profit le caractère nucléophile de l'hétéroatome pour réaliser une liaison avec le carbone électrophile du groupe nitrile.

C'est dans ce contexte que le Laboratoire de Chimie Organique Générale s'est intéressé à la cyclisation des nitriles α-acylaminés. Les premiers travaux, commencés en 1953, aboutirent de manière fortuite à la préparation d'arylidène amino-5 oxazoles colorés et possédant une certaine aptitude tinctoriale.

Cette étude a été reprise récemment sur un plan plus général par Messieurs KILLE et ROESLER, qui ont éclairci le

mécanisme de l'isomérisation (cyclisation ou ouverture du cycle) des nitriles α-acylaminés, substitués ou non sur l'azote amidique, en amino-5 oxazoles.

Pour notre part, nous avons entrepris l'étude de la réactivité du premier terme de cette série, le nitrile hippurique Ø - CO - NH - CH_2 - CN . Celui-ci possède une réactivité bien particulière. Les différents problèmes que nous ont posé les propriétés de ce nitrile seront exposés selon le plan suivant :

- au chapitre I nous étudierons la condensation des aldéhydes aromatiques sur le groupe méthylène du nitrile hippurique qui conduit à des chlorhydrates de phényl-2 arylidène-4 amino-5 oxazolinium ;

- au chapitre II nous traiterons des propriétés chimiques de ces sels ;

- le chapitre III est consacré à des dérivés bis-oxazoliques obtenus par condensation des aldéhydes aromatiques sur le nitrile hippurique à température élevée ;

- enfin, au chapitre IV nous étudierons le comportement d'un homologue du nitrile hippurique, le nitrile α-méthyl-hippurique.

C H A P I T R E I

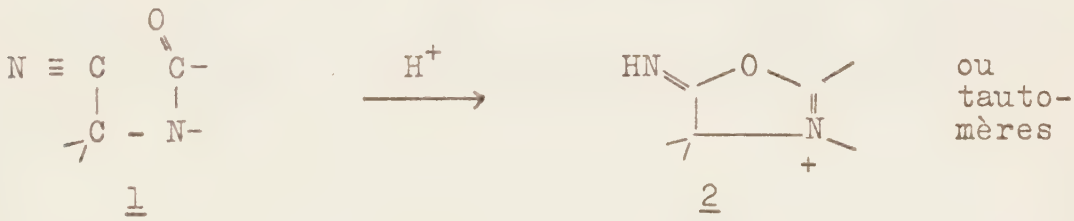
SUR LA CONDENSATION DES ALDEHYDES AVEC LE NITRILE HIPPURIQUE EN PRESENCE D'ACIDE CHLORHYDRIQUE

I. INTRODUCTION

On sait depuis une quinzaine d'années (1, 2) que la condensation du nitrile ∝-phénylhippurique 6 avec les aldéhydes aromatiques, en présence d'acide chlorhydrique sec, conduit à des diphényl-2,4 arylidèneamino-5 oxazoles 7. A l'époque, le mécanisme de cette condensation et la structure des intermédiaires réactionnels n'avaient pu être précisés. Depuis, ce problème a été repris avec des moyens d'investigation plus poussés (3, 4, 5, 6).

Nous résumons dans ce qui suit quelques données de ces travaux :

- l'action d'un acide fort (HCl sec ou CF_3COOH) sur un nitrile ∝-acylaminé 1 conduit à des sels de structure cyclique 2, quelle que soit la substitution du nitrile sur le carbone ou sur l'azote amidique. Il est bien évident qu'en cas de non substitution sur les sommets, des structures tautomères



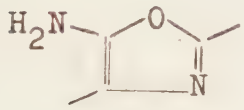
1 2

peuvent être envisagées pour les sels 2.

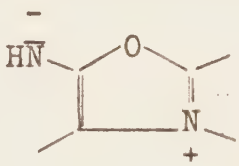
- la réactivité de ces sels 2 dépend du degré de substitution, ce qui conduit à envisager trois types de réactions :

1) En présence d'agents nucléophiles, les sels 2 ou leurs tautomères perdent un proton et forment les bases 3 ou 4.

2) Les bases 3 sont isolables et purifiables. Elles réagissent comme des amines et forment en particulier des bases de Schiff 7 ; mais, par l'intermédiaire de structures tautomères 4, elles peuvent également s'isomériser en



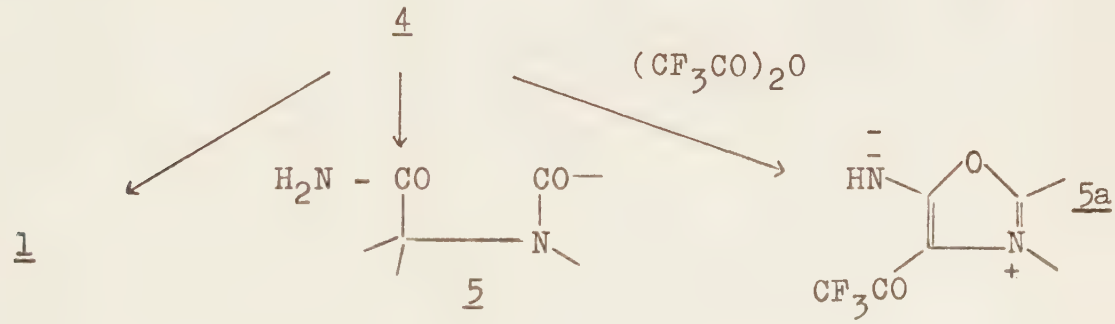
3



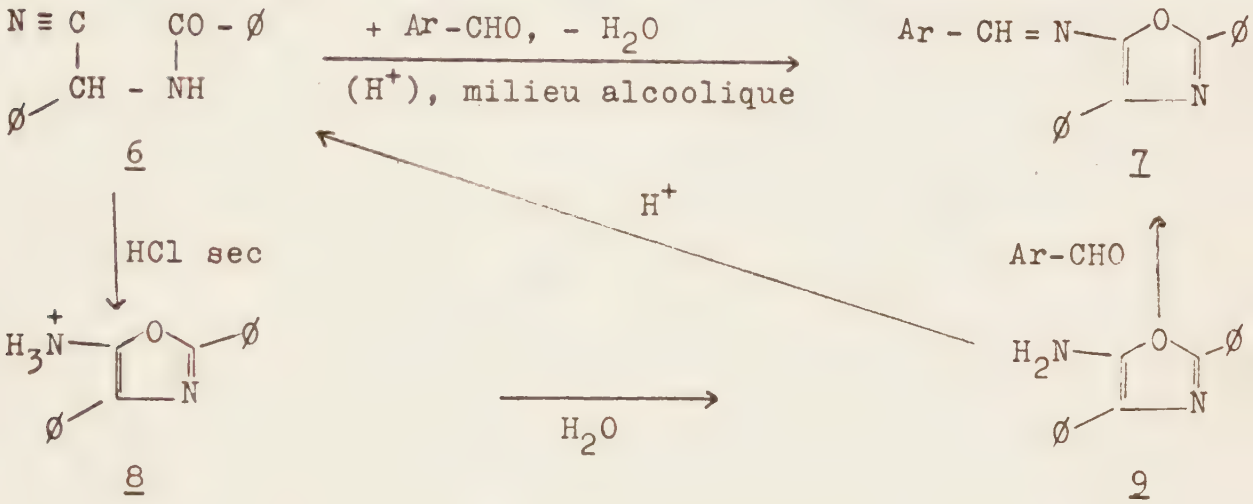
4

nitriles d'ouverture 1 isomères.

3) Les bases du type 4 sont difficilement isolables parce que très réactives : elles subissent, suivant la substitution et le milieu réactionnel, soit une attaque nucléophile sur le carbone 5 avec formation de l'amide correspondante 5, soit une isomérie en nitrile 1 de départ, soit une attaque électrophile sur le carbone 4, par exemple par l'anhydride trifluoracétique (formation de la base 5a).

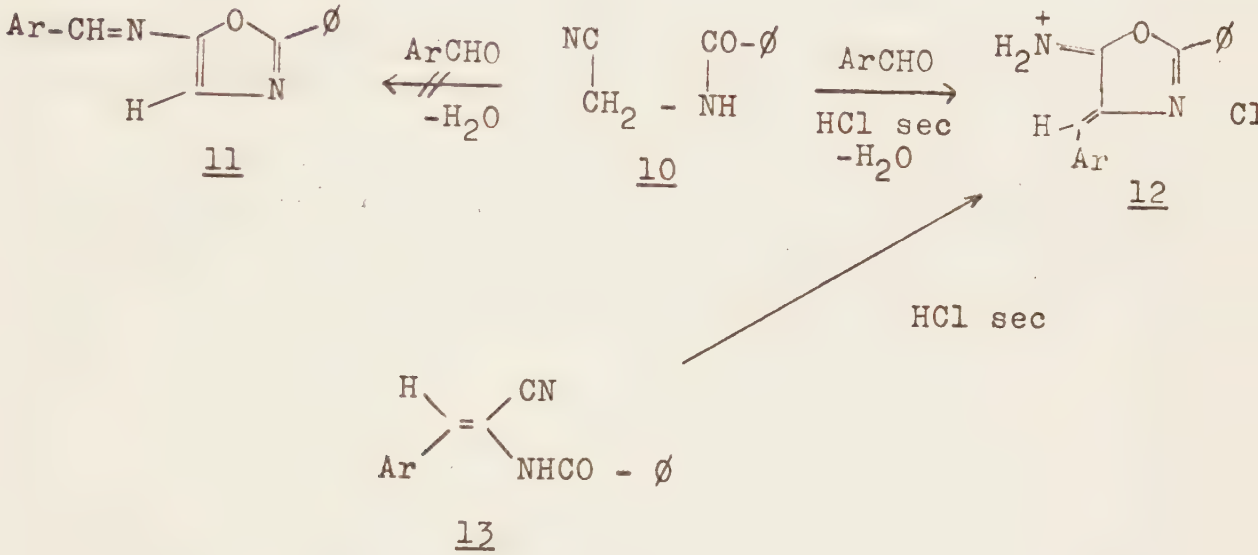


Pour le nitrile α-phénylhippurique 6, on arrive ainsi au schéma réactionnel suivant. Il faut en particulier remarquer que le traitement aqueux du sel 8 conduit toujours à des mélanges d'amines 9 et de nitrile 6, ce dernier provenant d'une isomérisation spontanée de l'amine 9 en milieu acide.



Dans ce cadre général, il nous a paru intéressant d'examiner le comportement du nitrile hippurique 10, tête de série de ces α-acylaminonitriles. Comme pour beaucoup de premiers termes d'une série d'homologues fonctionnels, on pouvait s'attendre à une réactivité quelque peu particulière, par rapport à des dérivés α-substitués.

A priori, ce nitrile 10 peut réagir avec le benzaldéhyde en formant soit un dérivé amino-5 oxazolique 11, soit, par condensation sur le méthylène ∝ , un sel cyclisé 12.



11 10 12 13

II. CONDENSATION DU BENZALDEHYDE SUR LE NITRILE HIPPURIQUE EN PRESENCE D'ACIDE CHLORHYDRIQUE

La présence d'acide chlorhydrique sec dans une solution de nitrile hippurique 10 et de benzaldéhyde dans l'alcool absolu ne provoque pas la réaction signalée pour le nitrile α-phénylhippurique 6. On n'observe aucune précipitation.

Dans l'éther ou le dioxanne anhydres, par contre, ces mêmes réactifs laissent déposer, au passage d'acide chlorhydrique sec, un précipité jaune clair à caractère de chlorhydrate et qui correspond à une formule brute $C_{16}H_{13}N_2OCl$. Le produit de la réaction

$$C_9H_8N_2O + C_6H_5\text{-}CHO + HCl \longrightarrow C_{16}H_{13}N_2OCl + H_2O$$

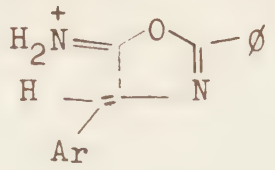
pourrait correspondre à une structure 12 ou à un chlorhydrate de la base de Schiff 11.

En fait, la question peut être tranchée rapidement, car un sel absolument identique est obtenu à partir du nitrile éthylénique 13, par passage d'acide chlorhydrique sec dans une solution éthérée de ce dernier. Sans préjuger de la structure des sels 12 et du mécanisme de leur formation, on peut donc dès maintenant noter la réactivité particulière du nitrile hippurique : la condensation du benzaldéhyde s'est formellement réalisée avec le groupement méthylène et non pas sur le groupement NH_2 d'un isomère cyclisé du nitrile.

Il nous a semblé utile de contrôler les limites de cette réaction du point de vue de l'aldéhyde réagissant. Nous avons toujours opéré dans des conditions identiques, à savoir passage d'acide chlorhydrique sec dans une solution de l'aldéhyde et du nitrile 10 (dioxanne, chloroforme ou éther anhydre). Le Tableau I résume quelques propriétés des sels obtenus, ainsi que les conditions de leur préparation.

TABLEAU I

Chlorhydrates de phényl-2 arylidène-4 (cis aryl/azote 3) amino-5 oxazolinium 12



Cl^- 12

Ar	Solvant de préparation	Rendement en % molaire/nitrile	Coloration	F. inst.*
C_6H_5-	dioxanne éther	70 %	jaune	156-158°
p-NO_2-C_6H_4-	chloroforme	70 %	brun-rouge	190-195°
m-NO_2-C_6H_4-	dioxanne	60 %	brun	143-148°
p-Cl-C_6H_4-	dioxanne	55 %	jaune vif	152-155°
p-HO-C_6H_4-	éther	38 %	rouge orangé	205-210°
p-CH_3-C_6H_4-	dioxanne	37 %	jaune	148-152°

*pris au bloc Maquenne

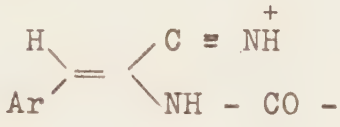
Parmi les aldéhydes n'ayant pas réagi, nous signalons : l'orthonitrobenzaldéhyde, l'orthochlorbenzaldéhyde, le formaldéhyde et l'acétaldéhyde. La réaction semble par conséquent réservée aux aldéhydes aromatiques non encombrés (c'est-à-dire non substitués en position ortho).

On peut mentionner que les produits ainsi obtenus ne correspondent pas à des composés d'un très haut degré de pureté et qu'ils ne sont par ailleurs pas purifiables par cristallisation. Par contre, le traitement par l'acide chlorhydrique du nitrile 13 fournit directement des sels de pureté analytique.

III. STRUCTURE DES SELS 12

Si l'obtention des sels 12 à partir du nitrile 13 ne laisse aucun doute sur l'enchaînement hydrocarboné, il reste cependant à propos de leur structure des questions en suspens :

- structure cyclique du type 12, ou simple chlorhydrate de nitrilium du type 14



14

- stéréochimie de la double liaison exocyclique du sel 12 : Ar en position cis ou trans par rapport à l'azote 3 du cycle oxazolique.

1. Nature cyclisée

- Arguments chimiques

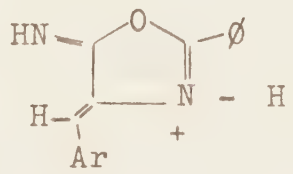
On a pu montrer (7, 8, 9, 10) que des vrais sels de nitrilium $R\text{-}C{\equiv}NR'\,]^{+}\,X^{-}$ ne sont connus que dans le cas où R' est un reste alcoyle, aryle ou acyle et X un anion complexe (type $SbCl_6$, $AlCl_4$, $FeCl_4$)$_+$ sans activité nucléophile. Des entités nitrilium $R\text{-}C \equiv NH$ ont été envisagées lorsqu'on dissout des nitriles dans les acides forts, mais n'ont jamais été isolées (11, 12, 13). ALLENSTEIN et coll. (14) ont en effet pu montrer récemment, que l'addition d'acide halohydrique aboutit à un sel d'halogénoimmonium 15.

15 (X = Cl, Br, I.)

Il était par conséquent hautement improbable que l'addition d'acide chlorhydrique au nitrile 13 s'arrête au stade d'un sel 14, alors qu'une liaison covalente a toutes les chances de se réaliser entre le carbone très électrophile du groupe nitrilium et l'oxygène nucléophile du groupe carbonyle, placé en position stérique convenable.

- Spectroscopie U.V.

Le nitrile 13 (Ar = C_6H_5-) présente en milieu alcoolique deux bandes d'absorption λ_1 = 222,5 nm ($\varepsilon = 1,6 \times 10^4$) et λ_2 = 282,5 nm ($\varepsilon = 2,07 \times 10^4$). En milieu d'acide trifluoracétique par contre, apparaît un maximum à 397 nm ($\varepsilon = 3,9 \times 10^4$). Un tel maximum n'est pas compatible avec une structure ouverte d'un sel de nitrilium 14, qui ne comporte aucun groupe auxochrome, alors que la structure conjuguée 12 s'accorde parfaitement avec ce spectre (15). On pourrait évidemment envisager, en alternative, la structure tautomère 16.



16

L'extrapolation de cette structure, en solution trifluoracétique, aux chlorhydrates solides, semble justifiée par la coloration de ces sels à l'état solide.

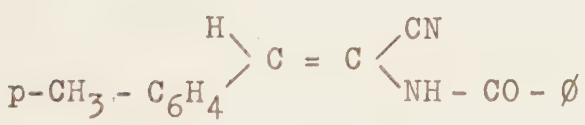
- Spectroscopie I.R.

L'argument principal pour la structure cyclisée est la disparition de la bande intense ν C ≡ N du nitrile 13 à 2218 cm^{-1} en passant aux sels 12. Le spectre I.R.

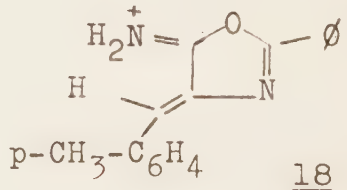
n'apporte par ailleurs pas d'autres éléments d'interprétation convaincants ; la bande large entre 3200 et 2480 cm^{-1}, attribuable à des NH libres et associés, n'est pas spécifique. Par contre, on remarque deux bandes intenses à 1692 et 1662 cm^{-1} qui pourraient être attribuées aux deux liaisons C = N (resp. $C=N^+$) du sel 12.

- Spectroscopie RMN

Nous mentionnons ici un résultat obtenu avec la collaboration de Monsieur ROESLER sur le nitrile 17 cyclisé en solution chloroformique en sel 18 par addition de petites quantités d'acide trifluoracétique. Le Tableau II résume ces résultats.



17



18

TABLEAU II

δ en ppm / TMS (solvant = $CDCl_3$)

	17			18		
Protons aromatiques	7,25à7,90	Intégration	=9	7,25à8,15	Intégration	=10
CH	6,88	"	1			
CH_3	2,39	"	3	2,48	"	3

Le groupement NH n'apparaît pas dans le chloroforme ; dans le DMSO, par contre, on le décèle à 10,45 ppm. L'intégration dans $CDCl_3$ correspond à 9 protons aromatiques pour 3 H du méthyle et 1 H vinylique. L'addition d'acide trifluoracétique provoque la cyclisation progressive de 17. Il apparaît, à un certain moment, deux groupements méthyle (2,39 et 2,48), le méthyle du nitrile disparaissant en fin de réaction. Par ailleurs, le proton vinylique disparaît aussi, car il est confondu dans les protons aromatiques (à l'intégration finale on trouve 10 protons dans la région des aromatiques pour 3 H du groupe méthyle). Le déplacement vers les champs faibles correspond bien à la formation d'un système conjugué du type 18. Les protons NH_2 d'une structure 18 ou 2 x NH d'une structure 16 (Ar = p-CH_3-C_6H_4-) n'apparaissent pas, puisqu'ils sont évidemment confondus avec l'ensemble des protons échangeables du milieu.

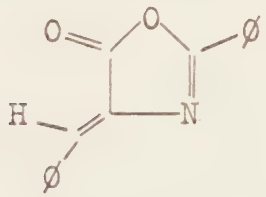
En conclusion, l'ensemble de ces arguments montre bien la nature cyclisée de ces sels, soit à l'état solide (chlorhydrates), soit à l'état dissous dans l'acide trifluoracétique. Il n'est toutefois pas possible de distinguer entre les deux structures tautomères 12 ou 16.

2. Stéréochimie du groupement arylidène

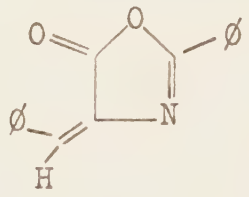
L'obtention du sel cyclisé 12 à partir du nitrile 13 (trans aryl/CN) n'est pas à elle seule un argument décisif pour la structure trans aryl/carbone 5 (ou cis aryl/azote 3) du sel. En effet, on peut s'imaginer une rotation facilitée quoique peu probable dans l'intermédiaire protoné 19 autour de la liaison C-C.

19

Nous pouvons rappeler ici les travaux de KOCHETKOV (16) qui a montré dans les structures analogues d'azlactones que l'isomère stable possède une structure 20 (trans aryl/C=O), alors que l'isomère instable de point de



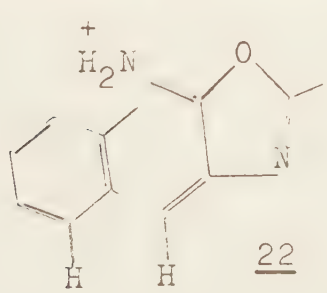
20 (F : 167-168°)



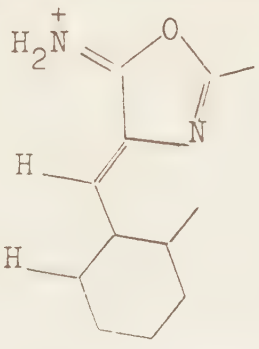
21 (F = 148-150°)

fusion 148-150° répond à la structure 21 (cis aryl / C=O).

La situation est analogue pour le composé hypothétique cis aryl/carbone 5 22, pour lequel on s'attend à une très forte interaction entre l'hydrogène ortho et le groupe NH_2 en position 5, si l'on admet une molécule entièrement coplanaire par suite de la résonance. La figure 23 montre



22



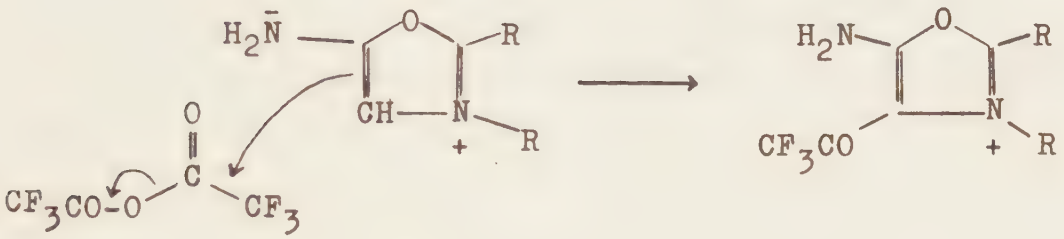
23

par ailleurs la disposition spatiale bien plus favorable pour l'isomère trans aryl/carbone 5.

Enfin, le retour au nitrile 13 de même configuration par traitement du sel 12 (chap. II) montre bien la conservation de la configuration au moment de la cyclisation.

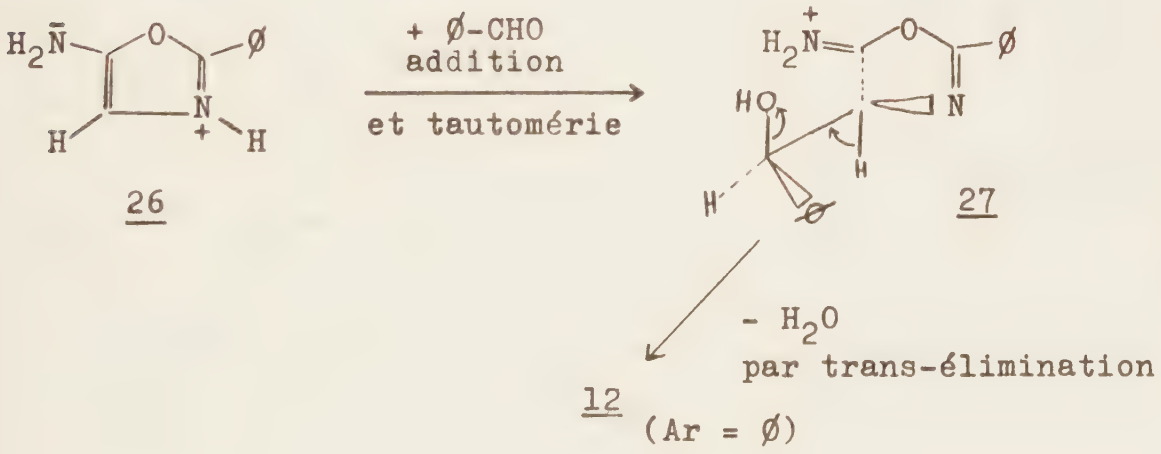
IV. MECANISME DE LA CONDENSATION

Compte tenu des réactions de substitution électrophile observées sur le sel 24 (6), on pouvait espérer une réaction



24 25

analogue d'un dérivé cyclisé 26 du nitrile hippurique sur le benzaldéhyde.



26 27

12 (Ar = Ø)

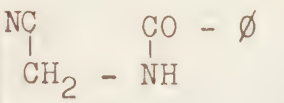
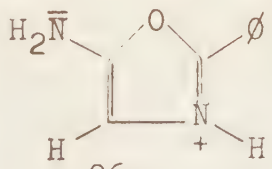
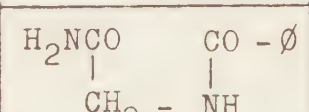
L'intermédiaire 27 fait apparaître, pour l'addition au carbonyle, une stérie bien déterminée tenant compte d'un encombrement moindre entre le groupe phényl et l'azote du cycle. La trans élimination sur 27 conduit sans ambiguïté au sel 12 (trans aryl/carbone 5). On comprend également que

les aldéhydes orthosubstitués ne conduisent pas à la condensation, alors que pour les aldéhydes aliphatiques la création de la double liaison n'est pas favorisée, empêchant ainsi la condensation.

Malheureusement, nous n'avons jamais pu isoler de sel solide (un chlorhydrate, par exemple) correspondant à une structure 26 à partir du nitrile hippurique. Mais la cyclisation peut se prouver par une expérience de résonance magnétique nucléaire (Tableau III).

TABLEAU III

Spectre du nitrile hippurique 10 dans différents solvants

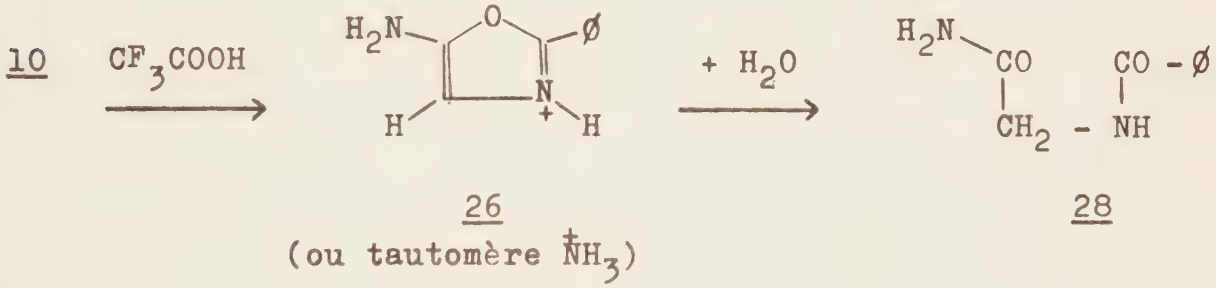
Solvant	Structure	Intégration	Déplacement chimique δ en ppm / TMS
DMSO 37°	 10	2 1 5	CH_2 à 4,41 (doublet) NH à 9,05 (triplet) H aromatiques entre 7,32 et 7,98
CF_3COOH anhydre	 26	-	Protons aromatiques entre 7,56 et 8,2 (CH_2 a disparu)
CF_3COOH en présence d'eau	 28	2 5	CH_2 à 4,01 (singulet) H aromatiques entre 6,95 et 7,61

Ces résultats s'interprètent comme suit :

- Dans le DMSO, le nitrile hippurique présente le spectre normalement attendu pour un tel produit.

- Dans l'acide trifluoracétique anhydre, on constate la disparition totale du CH_2, ce qui peut s'interpréter par la formation d'un sel 26. Le proton sur le carbone 4 de ce sel s'intègre, comme cela a été observé à plusieurs reprises, dans la région des aromatiques (5).

- En utilisant de l'acide trifluoracétique non anhydre, le spectre obtenu correspond à celui de l'amide hippurique pris en milieu acide. Le schéma réactionnel observé en RMN est donc le suivant :



26 (ou tautomère $\overset{+}{N}H_3$)

28

Dans les cas où les quantités molaires d'eau présentes sont insuffisantes par rapport à la quantité molaire du nitrile, on observe une superposition des spectres 26 et 28 avec, en particulier, une intégration CH_2/H aromatique inférieure à 2/5.

Le mécanisme proposé précédemment et qui suppose un intermédiaire du type 26 cyclisé du nitrile hippurique, apparaît par conséquent comme très vraisemblable.

V. PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation du nitrile hippurique 10

Le nitrile hippurique a été préparé selon une variante de la méthode de KLAGES(18). A une mole de sulfate acide d'aminoacétonitrile du commerce, dissous dans 300 cm3 d'eau, on ajoute 1,1 mole de chlorure de benzoyle et 500 cm3 de benzène. Après refroidissement à 5-6°, on introduit dans ce mélange, sous bonne agitation, de la soude 2N jusqu'à alcalinité persistante. Le nitrile précipite. On filtre, on lave à l'eau et recristallise dans un mélange eau-alcool 1/1. F : 142,5-143°. (Litt. : 144°).

Préparation des sels 12

Pour la préparation de ces sels, deux méthodes ont été utilisées :

Méthode a)

Dans une solution de nitrile 10 et d'aldéhyde dans l'éther, le chloroforme ou le dioxanne secs, dans le rapport molaire 1/1,5, on fait passer un courant d'acide chlorhydrique sec jusqu'à saturation, en maintenant la température entre -5 et 0°. Après repos d'une demi-heure à quelques heures, il s'est formé un précipité coloré. On le filtre en atmosphère sèche et on lave au solvant utilisé dans la préparation. Enfin, on sèche au dessicateur en présence de soude solide et d'acide sulfurique concentré, jusqu'à poids constant.

Les chlorhydrates bruts, préparés de cette façon, se prêtent mal à l'analyse élémentaire. Ils sont souillés principalement par de l'aldéhyde en excès et ne sont pas recristallisables. On les utilise uniquement pour la préparation des nitriles 13.

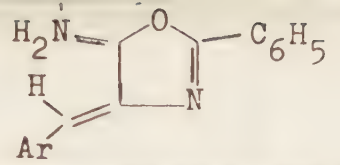
Méthode b)

Dans une solution du nitrile 13 dans l'éther, le chloroforme ou le dioxanne (solution environ $\frac{M}{20}$), on fait passer à une température comprise entre -5 et 0°, un courant d'acide chlorhydrique sec. Dès qu'un précipité commence à se former, le courant gazeux est coupé. Après repos de 2 à 24 heures, suivant les cas, on filtre sous atmosphère sèche et on lave à l'éther sec. Enfin, on sèche au dessiccateur comme dans la méthode précédente.

L'excès d'acide chlorhydrique est assez lent à s'éliminer : durée de deux à trois semaines pour obtenir un poids constant.

Le Tableau IV donne les résultats des analyses élémentaires des différents sels préparés.

Tableau I



Cl⁻

Ar	C % calc.	C % tr.	H % calc.	H % tr.	N % calc.	N % tr.	IR en cm^{-1} (F = forte, M = moyenne, f = faible)
C_6H_5-	67,8	66,9	4,56	4,72	9,85	9,65	3282M, 2965F, 2740F, 2575F, 1810f, 1692f, 1662F, 1616F, 1597M, 1575M, 1520f, 1495M.
p-NO_2-C_6H_4-	58,3	58,43	3,65	3,56	12,75	12,66	2963M, 2718F, 2565F, 1837f, 1698F, 1666F, 1605F, 1585M, 1570F, 1518F, 1492F.
m-NO_2-C_6H_4-	58,3	57,5	3,65	3,95	12,75	11,90	3096M, 2975F, 2750F, 2575F, 1889f, 1815f, 1667F, 1608F, 1575F, 1532F, 1493M.
p-Cl-C_6H_4-	60,0	59,75	3,76	3,83	8,75	8,68	3282f, 2980M, 2795F, 2580M, 1845f, 1805f, 1690M, 1669F, 1610M, 1595F, 1563M, 1495M.
p-OH-C_6H_4-	63,7	63,57	4,03	4,34	9,34	8,91	3330M, 3105F, 2875F, 2460f, 1705F, 1652F, 1605F, 1550F, 1515F, 1493M.
p-CH_3-C_6H_4-	68,1	68,04	5,05	5,24	9,35	9,42	3440f, 3010M, 2745F, 2500M, 1869f, 1775f, 1705M, 1663F, 1605M, 1595F, 1562M, 1547M, 1516M, 1498M.

Spectroscopie U.V.

Les échantillons en solution alcoolique ou trifluoracétique ont été étudiés sur un spectrophotomètre Beckman DK2. Epaisseur de la cuve : 0,1 cm.

Spectroscopie I.R.

Les mesures ont été effectuées sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 21 à double faisceau, l'échantillon étant dispersé dans une pastille de bromure de potassium.

Les principales bandes d'absorption sont relevées dans le Tableau IV.

Spectroscopie RMN

L'étude de résonance magnétique nucléaire a été effectuée sur un spectromètre Variant A 60 A muni d'un dispositif à température variable.

- Cyclisation du nitrile 17

A une solution du nitrile 17 dans $CDCl_3$, on ajoute progressivement de l'acide trifluoracétique. Ce solvant provoque une faible variation du déplacement chimique ($\Delta\delta$) et, en plus, les phénomènes de cyclisation mentionnés au Tableau II. Les déplacements chimiques indiqués dans ce tableau sont corrigés de la valeur Δ et se rapportent donc au solvant chloroforme.

- Cyclisation du nitrile 10

Par suite de la mauvaise solubilité de ce nitrile dans le chloroforme, nous avons préparé des solutions du nitrile 10 dans le DMSO·d_6, contenant de l'acide trifluoracétique anhydre (ce dernier a été obtenu par addition de petites quantités d'anhydride trifluoracétique) ou de l'acide trifluoracétique commercial, contenant de faibles quantités d'eau. Ces solutions ont été soumises à la spectroscopie RMN.

Les spectres ainsi obtenus correspondent au stade final de la réaction (cyclisation et éventuellement hydrolyse). L'évolution progressive du produit, tel qu'elle a été observée dans le cas précédent, n'a pas pu être reproduite de façon aussi nette.

Je remercie Monsieur PEROLL pour sa collaboration lors de la prise des spectres U.V., I.R. et R.M.N.

C H A P I T R E I I

PROPRIETES CHIMIQUES DES CHLORHYDRATES DE PHENYL-2 ARYLIDENE-4 (CIS ARYL / AZOTE 3) IMINO-5 OXAZOLINIUM

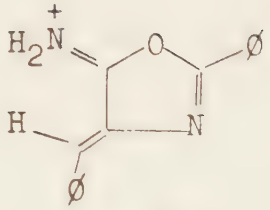
I. INTRODUCTION

Nous avons montré précédemment que le chlorhydrate de phényl-2 arylidène-4 (cis aryl/azote 3) imino-5 oxazolinium est à considérer comme un sel 12 ou 16 d'une base hypothétique 29 qui est une imino-azlactone non saturée.

Les propriétés physiques de ce sel correspondent bien à une telle structure ; il s'agit d'une poudre jaune sans point de fusion net, qui varie suivant l'allure du chauffage. Il est insoluble dans tous les solvants organiques dépourvus de caractère nucléophile (benzène, chloroforme). Mais en tant que sel d'une base 29, certainement très faible, il est immédiatement modifié, avec apparition d'acidité, par des solvants tels que l'eau, l'alcool ou l'acétone, ayant une tendance, même faible, à solvater un proton. De même, une purification par cristallisation dans l'acide acétique ou le nitrobenzène n'est pas possible.

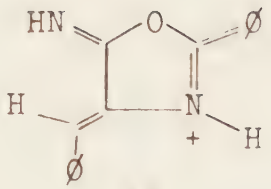
Quant à leurs propriétés chimiques, les résultats, observés et résumés dans le tableau V suivant, correspondent bien à la réactivité générale des amino-5 oxazoles ou de leurs tautomères. Nous résumerons d'abord ces propriétés, ensuite les structures des produits obtenus, et enfin les mécanismes probables de la formation de ces dérivés.

TABLEAU V



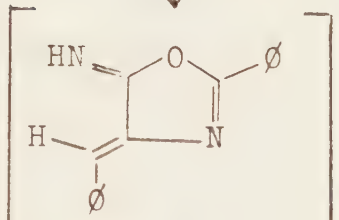
12

ou



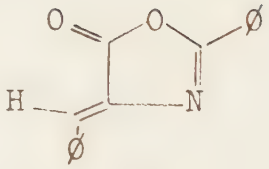
16

$- H^+$

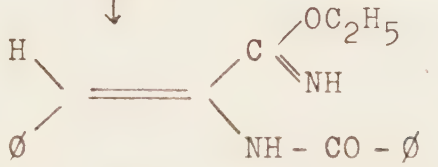


29

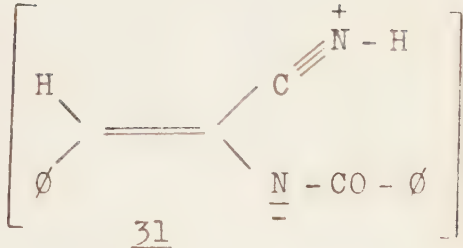
?



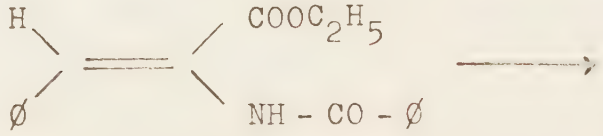
30



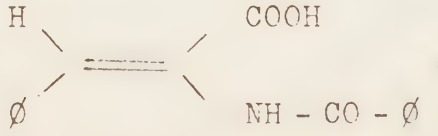
32



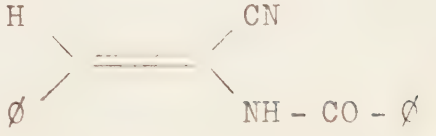
31



33 F.: 142-143°



34 F.: 235-236°



35

TABLEAU VI

Nitriles arylidène-hippuriques 13

Ar	Coloration	F°	Rendement en % molaire / sel 12	Solvant de recristallisation
C_6H_5-	blanc	164-165°	93 %	toluène
p-NO_2-C_6H_4-	jaune clair	215-216°	90 %	alcool abs.
m-NO_2-C_6H_4-	jaune brun	174-175°	92 %	alcool abs.
p-Cl-C_6H_4-	jaune clair	198°	82 %	toluène
p-HO-C_6H_4-	jaune orangé	188-188,5°	95 %	alcool/eau
p-CH_3-C_6H_4-	jaune	194-195°	97 %	acide acétique glacial

2. Action de l'acide acétique

L'acide acétique à 2 ou 3 % d'eau fournit à l'ébullition la phényl-2 benzylidène-4 oxazolone-5 30. Compte tenu du mode d'obtention, il s'agit bien entendu de la forme stable, trans phényl/CO, de cette oxazolone.

3. Action de l'alcool 96°

C'est dans ce milieu que nous recueillons le plus grand nombre de produits réactionnels.

En milieu acide (acidité propre du sel dissous dans l'alcool), on isole l'ester benzylidène hippurique 33, à côté d'une huile rouge non identifiée.

En milieu alcoolique légèrement basique, les produits isolés sont le nitrile 35, l'iminoéther correspondant 32 et l'acide benzylidène-hippurique 34.

III. STRUCTURE DU NITRILE 35

Nous avons tout d'abord relié la structure du nitrile 35 à celles de l'iminoéther 32, de l'ester 33 et de l'acide 34.

Le passage du nitrile 35 à l'iminoéther 32 est réalisé de façon classique par HCl gazeux en milieu alcoolique. De cet iminoéther, non décrit dans la littérature, on passe, dans des conditions modérées, à l'ester benzylidène-hippurique déjà connu. La corrélation existant entre l'ester 33 et l'acide 34 a déjà été décrite dans la littérature (18).

En milieu basique et dans des conditions plus sévères, on passe directement du nitrile 35 à l'acide 34.

L'ensemble de ces réactions nous fait penser que la stérie trans phényle/CN, COOR ou COOH est partout conservée dans ces différents dérivés. Il restait pourtant encore à prouver cette position trans qui, pour le nitrile tout au moins, est la position la plus encombrée et, en conséquence, la moins favorable.

N'ayant pas eu en mains le nitrile isomère, la spectroscopie IR, RMN ou UV n'a pu nous servir pour résoudre ce problème. Par contre, grâce aux travaux de KOCHETKOV (16) et CARTER (19), une corrélation avec les acides ou esters, de stérie connue, est possible. Cette corrélation est résumée dans le Tableau VII.

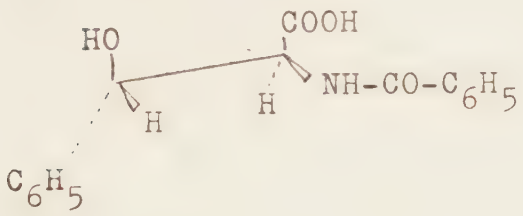
KOCHETKOV a démontré, par voie de synthèse et sur la foi des constantes d'acidité de certains dérivés, la nature cis phényle/CO de l'azlactone F.: 148-150° et trans phényl/CO de celle de F.:167-168°.

Ces deux isomères avaient déjà été préparés par CARTER (19), sans que celui-ci ait pu en définir les structures correspondantes. CARTER avait, par contre, relié les deux azlactones aux esters et acides ouverts correspondants. Après la détermination de la structure des azlactones, la nature cis et trans des dérivés non cyclisés en découle, conformément aux données du Tableau VII.

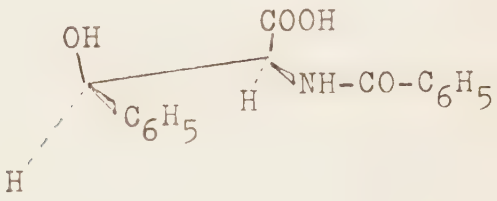
L'obtention, dans nos hydrolyses, d'ester F.: 142-143° et d'acide F.:235-236°, montre sans ambiguïté la position trans phényle/CN dans le nitrile de départ.

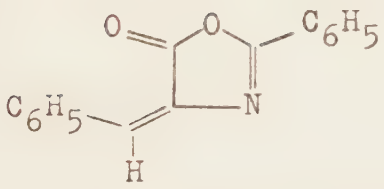
TABLEAU VII

Erythro N-benzoylsérine

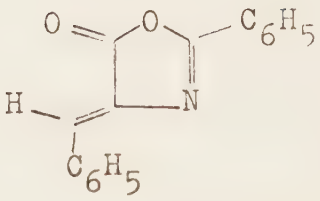


Thréo N-benzoylsérine



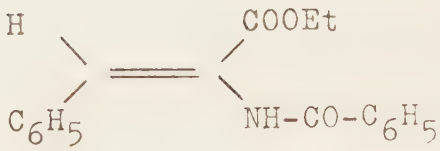


F.: 148-150°



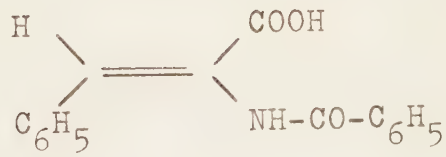
F.: 167-168°

F.: 75-88°



F.: 142-146°

F.: 196-198°



F.: 223-226°

IV. MECANISME DE REACTION

On peut penser que la première étape du traitement d'un sel 12 ou 16 par un solvant à caractère nucléophile consiste en l'arrachement d'un proton avec formation de la base correspondante 29 (Tableau V). Suivant les conditions opératoires, cet intermédiaire évolue dans différentes directions.

En milieu hétérogène aqueux, il y a ouverture du cycle, ce qui conduit à l'intermédiaire hypothétique 31 dont on isole la forme tautomère 35.

En milieu alcoolique basique, on obtient, parallèlement à la formation du nitrile 35, l'iminoéther 32, provenant de l'addition nucléophile de l'alcool, soit sur l'intermédiaire ouvert 31, soit directement sur la base hypothétique 29. Ce point de détail ne peut être tranché dans l'état actuel de nos travaux. L'iminoéther 32 évolue lui-même dans ce milieu basique vers l'acide 34, vraisemblablement par l'intermédiaire de l'ester 33.

En milieu alcoolique faiblement acide, par contre, l'iminoéther 32, plus sensible dans ce cas, est hydrolysé en ester 33.

Dans ce cadre, la structure de l'huile rouge non identifiée aurait évidemment été intéressante ; il pourrait éventuellement s'agir de la base 29. Mais, par suite de difficultés d'isolement et de purification de ce produit, nous ne pouvons aller au-delà d'une hypothèse.

Dans des conditions plus sévères enfin (acide acétique à reflux), il y a attaque nucléophile sur le carbone 5 de la base 29 avec formation de l'azlactone 30.

Cet ensemble de propriétés chimiques correspond parfaitement à la réactivité des imino-5 oxazoles décrits par d'autres auteurs (4, 5).

V. PARTIE EXPERIMENTALE

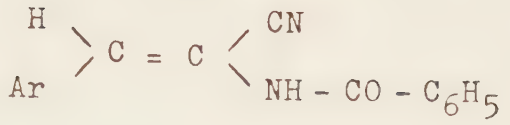
Nitriles arylidène-hippuriques 13

Préparation

Environ 1/10e de mole du sel 12 est traité par 250 cm3 d'une solution de carbonate de sodium à 5 %, sous très forte agitation, pendant 2 heures, à environ 10°. Le mélange reste hétérogène et, au début de l'agitation, il se forme un dégagement intense de gaz carbonique ; ce dernier s'atténue peu à peu pour cesser complètement au bout d'une dizaine de minutes. On filtre, lave au carbonate de sodium à 2 % et ensuite à l'eau distillée jusqu'à la neutralité du filtrat. Après séchage au dessiccateur, on recristallise dans un solvant approprié (voir Tableau VI).

Le Tableau VIII résume les résultats des analyses élémentaires des différents nitriles préparés par cette méthode.

TABLEAU VIII



13

Ar	C % calc.	C % tr.	H % calc.	H % tr.	N % calc.	N % tr.	I.R. en cm^{-1} (F = forte, M = moyenne, f = faible)
C_6H_5-	77,5	77,2	4,80	4,74	11,3	11,36	3236F, 2218F, 1653F, 1625M, 1608M, 1583M, 1503F, 1480F, 1445M, 1378F, 1307F, 1283F.
p-NO_2-C_6H_4-	65,5	64,9	3,75	3,77	14,35	14,42	3233F, 2220F, 1655F, 1624F, 1603F, 1578M, 1533F, 1502F, 1477F, 1445f, 1338F, 1297F, 1280F.
m-NO_2-C_6H_4-	65,5	64,5	3,75	4,24	14,35	14,29	3280F, 2238F, 1657F, 1617M, 1595M, 1538M, 1512F, 1492F, 1448M, 1398M, 1375M, 1355F, 1312F, 1286F.
p-Cl-C_6H_4-	67,8	67,4	3,90	4,32	9,92	9,71	3252F, 2218F, 1676F, 1641F, 1610F, 1591F, 1578M, 1523F, 1489F, 1448M, 1412M, 1375M, 1346M, 1327F, 1310F, 1297M.
p-OH-C_6H_4-	72,5	72,3	4,55	4,75	10,30	10,25	3480F, 3290F, 2231F, 1665F, 1616F, 1592F, 1518F, 1486F, 1453M, 1338F, 1310F, 1291F, 1286F.
p-CH_3-C_6H_4-	77,5	77,2	5,35	5,60	10,75	10,63	3282F, 2238F, 1670F, 1665F, 1642F, 1589M, 1522F, 1486F, 1449F, 1385F, 1345M, 1318M, 1294F

Spectroscopie I.R.

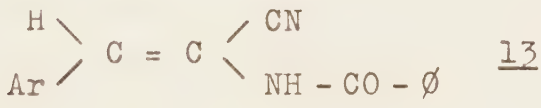
Les principales bandes d'absorption des nitriles 13 sont relevées dans le Tableau VIII.

Spectroscopie RMN

Les déplacements chimiques observés pour les nitriles 13 sont résumés au Tableau IX.

Les spectres ont été pris dans $(CD_3)_2SO$ à 37°, δ étant exprimé en ppm par rapport au TMS.

TABLEAU IX



13

Ar	H vinyliques	H aromatiques	H amidiques
C_6H_5-	7,27	7,32 à 8,02	10,37
p-NO_2-C_6H_4-	7,36	7,45 à 8,31	10,49
m-NO_2-C_6H_4-	7,52	7,53 à 8,64	10,68
p-Cl-C_6H_4-	7,38	7,43 à 8,18	10,32
p-OH-C_6H_4-	6,77	6,94 à 8,11	- 1)
p-CH_3-C_6H_4-	7,23	7,35 à 8,17	10,45 2)

1) NH et OH à 10,15. 2) CH_3 à 2,34.

Hydrolyse acide du nitrile 35

12 g du nitrile 35 sont traités à ébullition à reflux et sous atmosphère de CO_2 par de l'acide sulfurique 4N pendant 120 heures. Le nitrile se transforme en une masse visqueuse, tandis que la solution se colore légèrement en rose et qu'il se produit une libération de benzaldéhyde. Ce dernier est entraîné à la vapeur et dosé sous forme de dinitro-2,4 phénylhydrazone. La quantité de benzaldéhyde obtenue est variable d'un essai à l'autre et correspond à 35-65 % du reste Ø - CH = engagé.

Par filtration, on retire, du mélange réactionnel, 7-8 g d'un produit mal défini, sans point de fusion net et non recristallisable. Le taux d'azote varie d'un échantillon à l'autre. Nous ne l'avons pas étudié plus en détail.

Il est à remarquer que l'acide benzylidène-hippurique 34, ainsi que l'azlactone 20 traité par l'acide sulfurique 4N dans les mêmes conditions que le nitrile 35, conduisent à un résultat identique.

Il s'agit, dans ces trois cas, d'une hydratation suivie d'une coupure type rétroaldolique au niveau de la double liaison.

Hydrolyse à la soude du nitrile 35

10 g (0,045 mole) du nitrile 35, dissous dans 100 cm3 d'éthanol, sont soumis à ébullition à reflux avec 100 cm3 de soude 2N pendant 6 heures. Il se dégage de l'ammoniac que l'on dose avec une solution d'acide chlorhydrique 1 N. La quantité d'azote ainsi libéré est de 542 à 561 mg (correspondant à environ 50 % de l'azote engagé).

La solution d'hydrolyse froide est acidifiée et filtrée On obtient l'acide benzylidène-hippurique.

Rdt = 6 g (56 %).

Solide blanc, F = 235-236° (eau/éthanol)
Litt. 225° (mais non cristallisé !) (20).

Analyse : $C_{16}H_{13}NO_3$ Calc. % C 71,8 H 4,98 N 5,23
Tr. % 72,0 4,91 5,27

Taux d'acidité en % COOH : Calc. 18,7
Tr. 18,5 .

I.R. : NH à 3245
C=O acide à 1691 cm^{-1}
C=O amide à 1642 cm^{-1}

Iminoéther 32

10 g du nitrile 35 sont dissous dans 150 cm3 de dioxanne anhydre en présence de 20 cm3 d'alcool absolu. Dans cette solution refroidie à 0°, on fait barboter un courant d'acide chlorhydrique sec jusqu'à saturation. Après repos de 24 heures, à température ambiante, on verse dans un mélange eau-glace sous bonne agitation. L'iminoéther ainsi précipité est filtré, lavé à l'eau distillée et séché au dessiccateur.

Rdt. : 8 g (73 %)

Solide incolore, F = 191-192° (toluène).

Analyse : $C_{18}H_{18}N_2O_2$ Calc. % C 73,5 H 6,12 N 9,54 O 10,
Tr. % 73,6 6,18 9,60 10,8

I.R. : principales bandes d'absorption en cm^{-1}
3230F, 2975M, 1654F, 1638F, 1618F, 1604M,
1585M, 1515F, 1482F, 1450f, 1405M, 1378M, 1348f.

Ester 33

5 g de 32 sont dissous dans un mélange éthanol-eau 1/1. On acidifie par 1 g d'acide sulfurique concentré et on chauffe à ébullition pendant 10 minutes. Après refroidissement, on dilue par 200 cm3 d'eau et filtre.

Rdt. : 2,4 g (48 %).

Solide incolore, F = 148-149° (eau-éthanol 1/1)
Litt. 147-149° (19, 21)

Analyse : $C_{18}H_{17}NO_3$ Calc. % C 73,4 H 5,77 N 4,76
Tr. % 73,1 5,81 4,75

I.R. : principales bandes d'absorption en cm^{-1}
3245F, 3042f, 2960M, 1710F, 1642F, 1605M, 1582M,
1518F, 1487F, 1448f, 1388f, 1368M, 1290F.

Azlactone 30

10 g du sel 12 et 50 cm3 d'acide acétique concentré commercial sont chauffés à ébullition pendant 10 minutes.

La solution brunit très fortement. On laisse refroidir et filtre.

Rdt. : 8 g (91 %).

Solide jaune F = 165-166° (acide acétique)
Litt. 165-166° (19).

Analyse : $C_{16}H_{11}NO_2$ Calc. % C 77,42 H 4,14 N 11,34
Tr. % 77,25 4,43 11,25

Ce produit est identique au composé obtenu par condensation du benzaldéhyde avec l'acide hippurique en présence d'anhydride acétique et d'acétate de sodium. Point de fusion mélange 165-166°.

Traitement alcoolique du sel 12

Traitement en milieu acide

12 g du sel 12 sont dissous à température ambiante dans 50 cm3 d'éthanol à 96°. La solution acide est conservée pendant 3-4 jours. Initialement jaune, elle évolue rapidement vers le rouge franc. Par refroidissement à -15°, il cristallise 5-6 g d'ester 33.

Rdt. : 40-45 %.

De la solution alcoolique mère diluée à l'eau, on extrait à l'éther une huile rouge, non identifiée.

Traitement en milieu basique

12 g du sel 12 sont dissous à température ambiante dans 50 cm3 d'éthanol à 96°. La solution est immédiatement alcalinisée par 4 cm3 de soude 2N. Après repos de 24 heures, on dilue par 50 cm3 d'eau. On isole :

a) L'iminoéther 32, précipité lors de la dilution.
Rdt. : 3,8 g (29,5 %).

b) Le nitrile 35, par extraction des eaux mères avec 3 fois 50 cm3 d'éther, évaporation de l'éther sous vide et recristallisation dans le toluène.
Rdt. : 3,5 g (32 %).

c) L'acide 34, par acidification de la solution alcaline restante à l'acide chlorhydrique 2N.
Rdt. : 1,5 g (13 %).

- La solution acide restante ne contient plus de produits organiques.

C H A P I T R E I I I

CONDENSATION DU NITRILE HIPPURIQUE AVEC LES ALDEHYDES

A TEMPERATURE ELEVEE

I. INTRODUCTION

Les benzalamino-5 diphényl-2,4 oxazoles, mentionnés par LICHTENBERGER et FLEURY (2), se forment à partir du nitrile α-phénylhippurique et d'aldéhydes, soit par passage d'acide chlorhydrique dans une solution des réactifs, soit par chauffage des mêmes composantes à 140° en présence de chlorure de zinc anhydre.

Nous avons pu constater, au chapitre I, le comportement différent du nitrile hippurique quand on le condense avec les aldéhydes en présence d'acide chlorhydrique. Il nous a, par conséquent, semblé utile de vérifier le déroulement de la réaction lorsqu'on opère à des températures plus élevées en présence de chlorure de zinc anhydre.

II. CONDITION DE LA CONDENSATION

En chauffant du nitrile hippurique (1 mole) entre 110° et 120° avec du benzaldéhyde (2,5 moles), servant de réactif et de solvant, et du chlorure de zinc (1/3 de mole), on voit précipiter après trois heures un produit jaune, bien cristallisé. La réaction semble achevée après 5-6 heures de chauffage. Parallèlement, on constate un brunissement de la masse réactionnelle et la formation de produits résineux.

En reprenant l'ensemble par du chloroforme, on sépare un produit F. : 343° des résines qui l'accompagnent. L'analyse élémentaire de cette substance conduit à une formule brute $(C_{39}H_{28}N_4O_2Cl_2Zn)_x$; le poids moléculaire n'en a pas pu être déterminé, par suite de son insolubilité dans les solvants de cryoscopie usuels.

Traité par le méthanol bouillant, on isole, à partir de ce produit, un deuxième dérivé jaune fondant à 273°, pour lequel l'analyse élémentaire et la cryoscopie conduisent à une formule brute $C_{39}H_{28}N_4O_2$.

Le produit primaire apparaît comme étant uniquement un complexe du chlorure de zinc avec le composé F. 273°. Ceci est d'autant plus évident qu'il peut être régénéré par traitement de ce dernier avec $ZnCl_2$ dans un solvant approprié.

Ces données permettent d'écrire le schéma réactionnel suivant :

$$3\,(C_7H_6O) + 2\,(C_9H_8N_2O) + ZnCl_2 \xrightarrow[-\,3H_2O]{110\text{-}120^\circ}$$

$$C_{39}H_{28}N_4O_2Cl_2Zn \underset{+\,ZnCl_2}{\overset{CH_3OH\,-\,ZnCl_2}{\rightleftharpoons}} C_{39}H_{28}N_4O_2$$

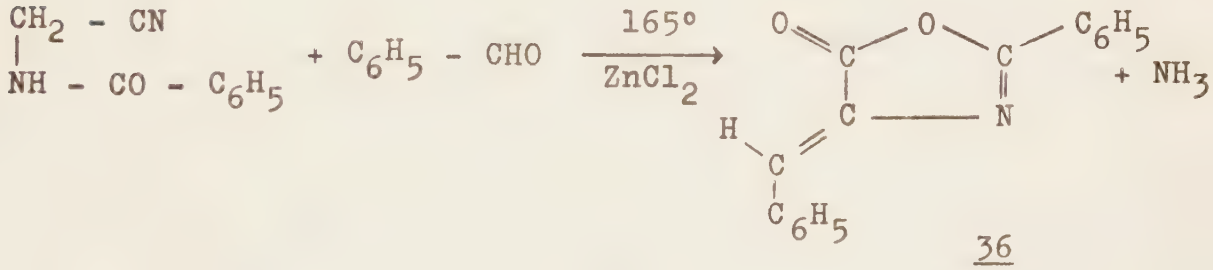
(F. : 343°) (F. : 273°)

Les conditions d'obtention de ces dérivés sont assez strictes :

- Le catalyseur ($ZnCl_2$) est absolument nécessaire ; aucune réaction n'intervient en effet par simple chauffage du nitrile hippurique et du benzaldéhyde, même après 24 heures

de chauffage. Compte tenu du bilan de la réaction, nous avons aussi tenté d'augmenter la quantité de chlorure de zinc : en dépassant le rapport $ZnCl_2$/nitrile = 1/3, les rendements diminuent et on favorise la formation de dérivés à caractère résineux, provenant vraisemblablement du benzaldéhyde ou de certains intermédiaires réactionnels.

- La température joue, elle aussi, un rôle important. En travaillant à 165° par exemple, la résinification des réactifs est bien plus rapide et le seul produit réactionnel isolé est alors la phényl-2 benzylidène-4 azlactone 36. (Rdt. : 5-10 % par rapport au nitrile).



36

On peut penser en ce qui concerne l'obtention de ce dérivé, que le nitrile α-benzoylamino β-phénylacrylique 35, décrit précédemment, ou l'un des dérivés cyclisés de ce dernier, soit un intermédiaire réactionnel. Celui-ci serait alors hydrolysé par l'eau, formée dans la condensation, en azlactone 36.

- A température inférieure à 100° enfin, aucun produit défini, autre que les produits de départ, n'a pu être isolé.

III. STRUCTURE DU DERIVE $C_{39}H_{28}N_4O_2$

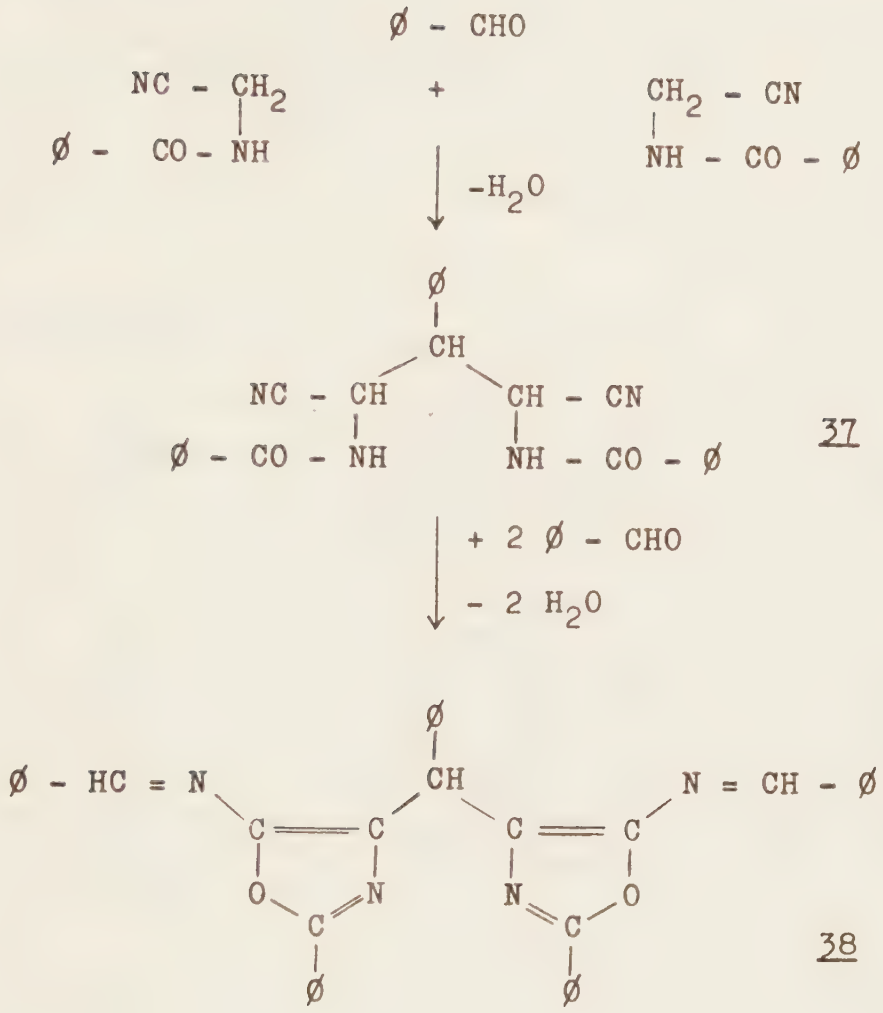
La structure de ce dérivé a été déterminée par voie classique en tenant compte à la fois du mode de formation possible, des résultats spectroscopiques et des résultats de la dégradation.

1. Mode de formation

L'élimination d'eau, entre 3 moles de benzaldéhyde et 2 moles de nitrile hippurique, peut être envisagée comme résultant formellement :

a) de la condensation d'une mole de benzaldéhyde avec deux moles de nitrile hippurique sur le groupe méthylène pour former le nitrile 37 ;

b) d'une cyclisation de ce nitrile 37 avec formation de l'amino-5 oxazole correspondant et subséquemment de la base de Schiff 38.



Cette hypothèse de travail concorde parfaitement avec le comportement connu du nitrile hippurique, décrit au chapitre I, (condensation des aldéhydes sur le méthylène) et la réactivité des nitriles α-substitués, étudiés par LICHTENBERGER et FLEURY (cyclisation en amino-5 oxazoles et formation de bases de Schiff). L'isolement de l'azlactone 36, dans certains cas, montre bien que les conditions expérimentales pour la formation d'une liaison C - C entre aldéhyde et nitrile

hippurique sont requises.

Nous avons, par conséquent, dans la suite, essayé de justifier cette hypothèse.

2. Spectroscopie

Du fait de l'insolubilité du dérivé 38, nous n'avons pu effectuer de spectroscopie RMN ou U.V. Toutefois, la coloration jaune du produit solide est parfaitement en accord avec la coloration connue des amino-5 oxazoles (4).

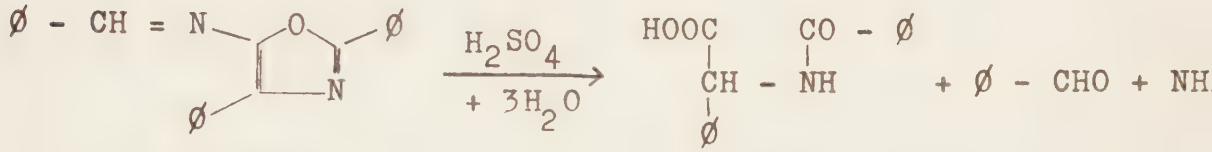
En spectroscopie I.R., on distingue, pour les dérivés complexés, dans la région 1700 cm^{-1}, une absorption très faible que l'on pourrait attribuer à une vibration C = N du groupement extracyclique. Cette vibration disparaît d'ailleurs dans les produits non complexés, probablement du fait de la symétrie de la molécule.

Dans la région 1600 cm^{-1}, apparaissent plusieurs bandes intenses qui peuvent être attribuées aux vibrations des doubles liaisons C = C ou C = N (du cycle oxazole et des noyaux aromatiques), mais sans qu'il soit possible d'attribuer ces absorptions.

Le spectre I.R. n'est donc, à priori, pas incompatible avec l'hypothèse formulée, mais n'apporte aucun renseignement particulier.

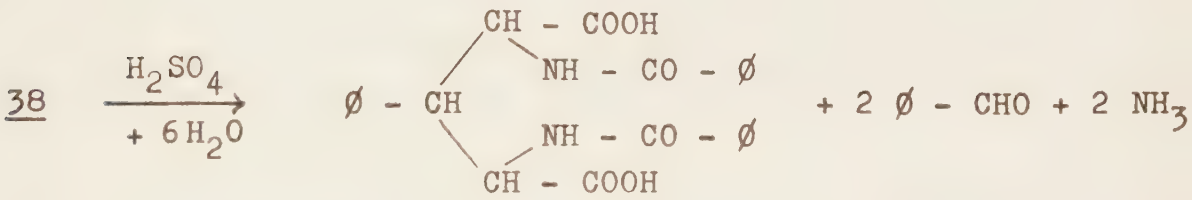
3. Dégradation acide

Ces essais nous ont été inspirés par les résultats de la dégradation acide du diphényl-2,4 benzalamino-5 oxazole 39 (1), qui fournit du benzaldéhyde, de l'acide α-phényl-hippurique 40 et de l'ammoniac.



39 40

Une structure 38 devrait conduire de façon similaire à 2 moles de benzaldéhyde et d'ammoniac pour une mole d'acide α, α'-di(benzoylamino) β-phénylglutarique 41.



41

Les conditions d'hydrolyse de 38 ont en réalité été assez difficiles à définir. Un milieu sulfurique concentré à chaud provoque un charbonnement qui ne permet aucune conclusion, les acides dilués, par contre, conduisent à une dégradation trop lente. Dans l'acide sulfurique à 25 % et sous courant d'azote, l'hydrolyse est complète après 10 - 15 heures de chauffage à reflux, suivant la grosseur des cristaux de l'échantillon de départ. On isole alors par

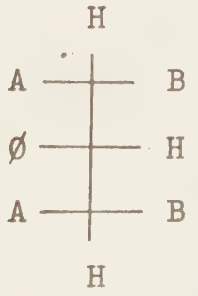
mole de 38 :

- 2 moles de benzaldéhyde (dosé par la dinitrophénylhydrazone),
- 2 moles d'ammoniac (dosé après entraînement en milieu basique),
- un diacide inconnu,
- des traces d'acide benzoique.

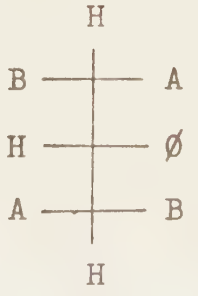
Le diacide inconnu brut présente un caractère non homogène, tant par son point de fusion que par son taux d'azote, variable d'un échantillon à l'autre. Ceci provient probablement d'une débenzoylation partielle de la structure attendue 41, ce qui est confirmé tant par la présence d'acide benzoique dans la solution d'hydrolyse que par la mise en évidence de groupements NH_2 libres lors du test au nitrite de sodium. Par benzoylation du produit brut en milieu basique, on isole finalement un dérivé dont l'analyse élémentaire et le spectre RMN correspondent au diacide attendu 41.

Sa stéréochimie n'a toutefois pas été élucidée. Trois diastéréoisomères 41a, 41b et 41c, dont l'un, 41c, est optiquement actif, sont possibles pour ce diacide.

41a



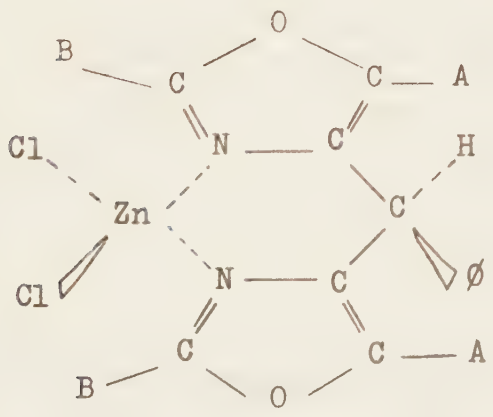
41b



41c

Cette stéréochimie est déterminée au cours de l'hydrolyse acide du dérivé 38 par le sens de la fixation d'un proton sur le carbone α du dérivé glutarique (anciennement carbone 4 du cycle oxazolique). Malheureusement, nous n'avons pas eu suffisamment de temps pour élucider ce point de détail.

L'ensemble de ces considérations permet de conclure, sans ambiguïté, à la structure 38 du produit jaune F. : 273°. Le complexe avec le chlorure de zinc de fusion 343° possède, bien entendu, la même structure, puisque le chlorure de zinc en est retiré par simple traitement au méthanol à l'ébullition et qu'il peut y être réintroduit. La position exacte du métal dans la molécule reste indéterminée. D'après l'examen d'un modèle, on peut s'imaginer les deux noyaux oxazoliques dans un plan sensiblement perpendiculaire au plan défini par le carbone du pontage et ses deux substituants H et C_6H_5 (figure 42). Il apparaît alors que la complexation peut le mieux se faire par l'intermédiaire des deux azotes des noyaux oxazoliques.

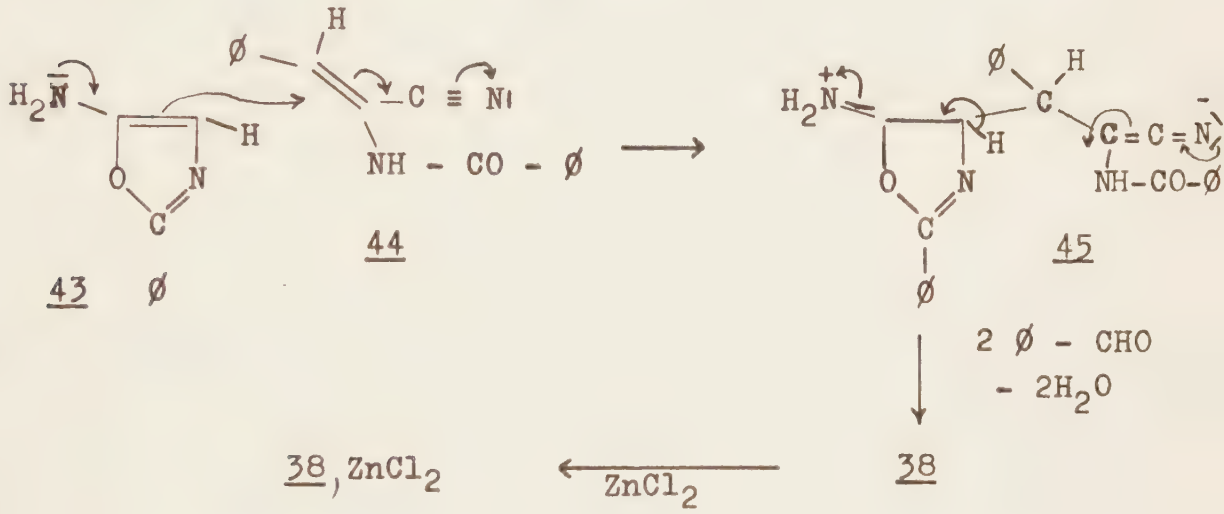


42

(A = - N = CH - Ø , B = Ø)

IV. MECANISME DE FORMATION

Dans le cadre de la réactivité particulière du nitrile hippurique, exposé dans le chapitre I, la formation du dérivé 38 n'est pas surprenante. Le chlorure de zinc fonctionne comme un catalyseur acide et favorise la formation du nitrile benzylidène hippurique 44 par l'intermédiaire d'un dérivé cyclisé 43 du nitrile hippurique. Mais le nitrile éthylénique 44 a lui-même des propriétés électrophiles vis-à-vis de ce même intermédiaire 43 :

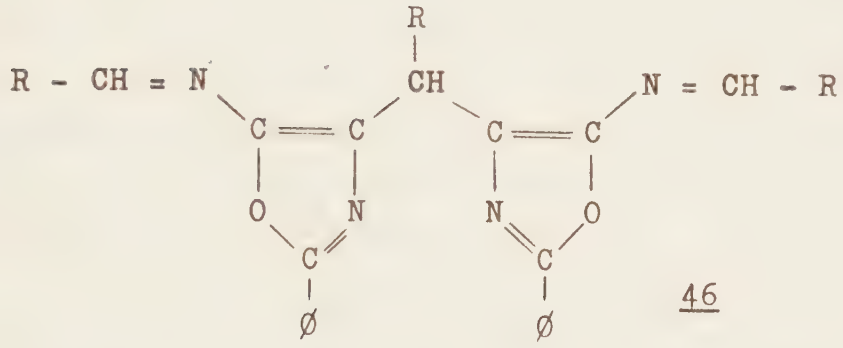


Il se produit un genre d'addition de Michaël avec formation du dérivé 45, qui peut être considéré comme une forme semi-cyclisée d'un nitrile α-acylaminé α-substitué. La cyclisation de 45, avec formation de la base de Schiff d'amino-5 oxazole, est tout à fait normale.

On pourrait, par conséquent, s'attendre, pour la formation de 38, aux mêmes restrictions que celles constatées pour la condensation du nitrile hippurique. Nous avons effectivement obtenu des condensations analogues avec les para- et méta-nitrobenzaldéhydes, tandis que l'ortho-nitrobenzaldéhyde ne conduit à aucune réaction. Un essai de condensation

avec le para-diméthylaminobenzaldéhyde a également été négatif. Nous rassemblons dans le Tableau X quelques données concernant ces dérivés et leurs complexes avec le chlorure de zinc.

TABLEAU X



46

R	PM.	F	Coloration	F 46, $ZnCl_2$	Rdt. en % molaire par rapport au nitrile
C_6H_5-	584	272-273°	jaune clair	343°	48-52 %
p-NO_2-C_6H_4-	719	293-294°	jaune orange	332-334°	43-45 %
m-NO_2-C_6H_4-	719	283-284°	jaune verdâtre	-	25 %

On peut noter à leur propos leur insolubilité (alcool) ou leur très faible solubilité (benzène, toluène, chloroforme, acide acétique) due à leur poids moléculaire élevé. Seul, le nitrobenzène les dissout en proportion importante. Les complexes 46, $ZnCl_2$ sont encore moins solubles, ce qui permet (pour 46, R = C_6H_5) de le séparer du dérivé non complexé.

On peut également remarquer la stabilité thermique de ces dérivés, en particulier celle des produits complexés, qui

V. PARTIE EXPERIMENTALE

Phényl-bis(phényl-2 benzylidèneamino-5 oxazolyl-4)méthane (Complexe $ZnCl_2$) 38,$ZnCl_2$.

8 g de benzaldéhyde (0,07 mole), 4 g de nitrile hippurique (0,03 mole) et 1,5 g de chlorure de zinc anhydre (0,01 mole) sont chauffés sous bonne agitation à 110-120° pendant 6 heures, le benzaldéhyde servant de solvant. Le produit 38,$ZnCl_2$ commence à précipiter au bout de 2 à 3 heures et la condensation est terminée au bout de six heures, alors que la masse réactionnelle a fortement bruni.

On laisse refroidir et on fait digérer le tout dans 100 cm3 de chloroforme bouillant pendant 10 minutes. Les produits de départ n'ayant pas réagi, ainsi que les résines formées, se dissolvent dans le chloroforme ; par filtration, on recueille le produit de la condensation.

Rdt. : 3 à 5 g suivant les essais (33-55 % par rapport au nitrile engagé)

Solide jaune. F = 343° (nitrobenzène)

Analyse : $C_{39}H_{28}N_4O_2Cl_2Zn$ (voir le Tableau XI).

Phényl-bis (phényl-2 benzylidèneamino-5 oxazolyl-4)méthane 38

25 g de 38,$ZnCl_2$ sont traités par 750 cm3 de méthanol, bouillant à reflux pendant 2 heures. Le produit se mouille bien, mais il reste pratiquement insoluble. Par filtration, on obtient le produit 38.

Rdt. : 21 g (98 %)

Solide jaune F. = 273° (nitrobenzène)

Analyse : $C_{39}H_{28}N_4O_2$ (voir Tableau XI).

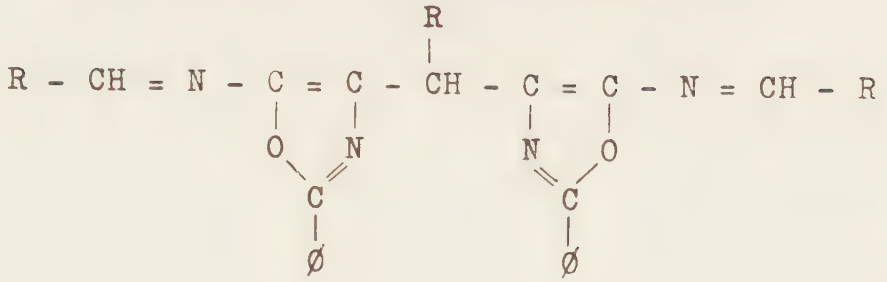
Le Tableau XI mentionne les analyses de produits analogues obtenus par des condensations identiques avec différents aldéhydes.

Passage de 38 à $38,ZnCl_2$

10 g de 38 sont chauffés à 145-150° dans 30 cm3 de benzaldéhyde servant de solvant, en présence de 4 g de chlorure de zinc. Il y a dissolution complète. Au bout de 10 minutes, on laisse refroidir lentement. Le précipité formé est filtré et recristallisé dans le nitrobenzène.

F = 342-343° (point de fusion de mélange avec le produit obtenu par condensation directe sans abaissement).

TABLEAU XI



46

R	C % calc.	C % tr.	H % calc.	H % tr.	N % calc.	N % tr.	O % calc.	O % tr.	Cl % calc.	Cl % tr.	I.R. en cm-1 (F = forte, M = moyenne, f = faible)
C_6H_5-	80,12	79,61	4,79	4,75	9,58	9,64	5,47	5,62	-	-	3020f, 1597M, 1589f, 1567M, 1538f, 1480F, 1445F, 1380M, 1345F, 1312M, 1292f, 1195M, 1166M, 1105f.
C_6H_5- complexé $ZnCl_2$	65,95	64,09	3,88	3,93	7,77	7,88	4,41	4,63	9,85	9,73	3020f, 1695f, 1628f, 1597F, 1589F, 1467F, 1530F, 1480F, 1445F, 1395f, 1360f, 1312M, 1292f, 1285M, 1200F, 1170M, 1120f, 1097f.

.../...

TABLEAU XI (Suite)

R	C %		H %		N %		O %		Cl %		I.R. en cm^{-1} (F = forte, M = moyenne, f = faible)
	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	
p-$NO_2C_6H_4$-	65,05	64,26	3,47	3,39	13,62	13,57	-	-	-	-	3020f, 1615M, 1589F, 1579f, 1525F, 1482F, 1448M, 1342F, 1295f, 1258f, 1232f, 1198f, 1172M, 1107F.
p-NO_2-C_6H_4- complexé $ZnCl_2$	54,75	54,24	2,92	3,00	11,46	11,39	-	-	8,30	7,82	3020f, 1702M, 1625f, 1607M, 1595M, 1582M, 1512F, 1498F, 1447M, 1410f, 1387f, 1340F, 1292M, 1257f, 1197M, 1169f, 1158f, 1105f.
m-NO_2-C_6H_4-	65,05	64,43	3,47	3,49	13,62	13,28	17,79	18,39	-	-	3025f, 1605M, 1543M, 1525F, 1480F, 1448M, 1348F, 1372F, 1198f, 1172f, 1116M, 1092f.

Séparation d'un mélange des produits 38 et 38,$ZnCl_2$

Si, dans la condensation, on reprend le mélange réactionnel avec 25 cm3 de méthanol bouillant (au lieu du chloroforme), on obtient, après filtration, un mélange des produits 38 et 38,$ZnCl_2$. Le complexe étant pratiquement insoluble dans le chloroforme, on sépare les deux par extraction à la continue dans ce solvant.

Détermination du poids moléculaire

Le poids moléculaire de 38 a été déterminé par cryoscopie, selon la méthode de Rast, dans le camphre. Valeurs trouvées : 568, 542, 589 ; calculée pour $C_{39}H_{28}N_4O_2$: 584.

Dégradation acide de 38

Dosage du benzaldéhyde et de l'azote ammoniacal libérés

600 à 800 mg de 38 sont soumis à l'ébullition à reflux dans 500 cm3 d'acide sulfurique à 25 % sous atmosphère de gaz carbonique. Toutes les 2 heures, le benzaldéhyde libéré est entraîné à la vapeur pendant 10 minutes et recueilli dans une solution de dinitro-2,4 phénylhydrazine. Lorsque le dégagement de benzaldéhyde a cessé (après 10-15 heures, suivant les essais), l'hydrazone formée est pesée.

La solution d'hydrolyse restante est fortement alcalinisée par de la soude concentrée. L'azote libéré sous forme d'ammoniac est entraîné à la vapeur et dosé par de l'acide chlorhydrique $\frac{N}{10}$. Le Tableau XII résume les résultats obtenus au cours de ces essais.

TABLEAU XII

38 engagé	0,5811 g	0,7850 g	0,7634 g
benzal-dinitro-2,4 phényl-hydrazone obtenue	0,5542 g	0,7540 g	0,7112 g
correspondance en % C de 38 trouvé	34,8	35,5	34,6
correspondance en % C théorique* de 38	36,1	36,1	36,1
% N obtenu sous forme de NH_3	4,75	4,70	4,78
% N libéré théorique*	4,79	4,79	4,79

* Les valeurs théoriques correspondent à l'équation de dégradation mentionnée dans la partie théorique.

Acide α,α'-di(benzoylamino) β-phénylglutarique 41

10 g de 38 sont chauffés à ébullition à reflux pendant 36-48 heures dans 500 cm3 d'acide sulfurique à 25 % sous atmosphère de gaz carbonique. Le benzaldéhyde libéré est entraîné à la vapeur toutes les 6 heures. L'hydrolyse est terminée lorsqu'il ne précipite plus de benzal-dinitrophénylhydrazone dans le condensat de l'entraînement à la vapeur. De la solution d'hydrolyse on isole :

- de l'acide benzoïque : 1 - 1,5 g F. = 121°
- une masse légèrement colorée en rose, mal cristallisée, soluble dans les solvants usuels à chaud et dans la soude 2N à froid. Par cristallisation, il est impossible d'en isoler un produit pur. Par le test au nitrite de sodium, on caractérise un groupement NH_2 libre (dégagement d'azote).

Le produit d'hydrolyse brut est soumis à une benzoylation (chlorure de benzoyle, soude), ce qui permet d'isoler le diacide 41 après acidification.

Rdt. : 4,6 g (60 %)

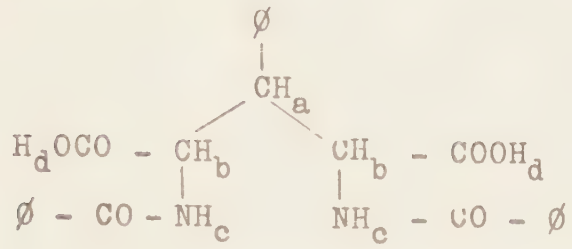
Solide incolore F = 234-235° (eau-éthanol 1/1)

Analyse : $C_{25}H_{22}N_2O_6$:

calc. %	C	67,38	H	4,94	N	6,28	O 21,56
tr. %		67,40		5,04		6,18	21,36

Taux d'acidité : calc. % COOH 20,2
tr. % 19,9

Spectroscopie RMN de 41, dans le DMSO à 37°



Protons	en ppm/TMS	couplage	intégration
a	4,35 (triplet)	ab = 7Hz	1
b	5,25 (triplet)		2
c	8 (doublet)	bc = 9Hz	2
aromatiques	7,28 à 7,74		15
d	12,45		

Par addition de D_2O, NH disparaît, b devient un doublet.

Azlactone 36

8 g de benzaldéhyde, 4 g de nitrile hippurique et 1,5 g de chlorure de zinc anhydre sont chauffés sous bonne agitation à 165-170° pendant 6 heures. La masse réactionnelle brunit très fortement et il se produit une résinification poussée des composantes engagées. En reprenant l'ensemble par 100 cm3 de méthanol bouillant, on isole au refroidissement l'azlactone 36 (F. : 165-166°) décrite précédemment (30, page 40).

C H A P I T R E I V

REACTIVITE DU NITRILE α-METHYLHIPPURIQUE

I. INTRODUCTION

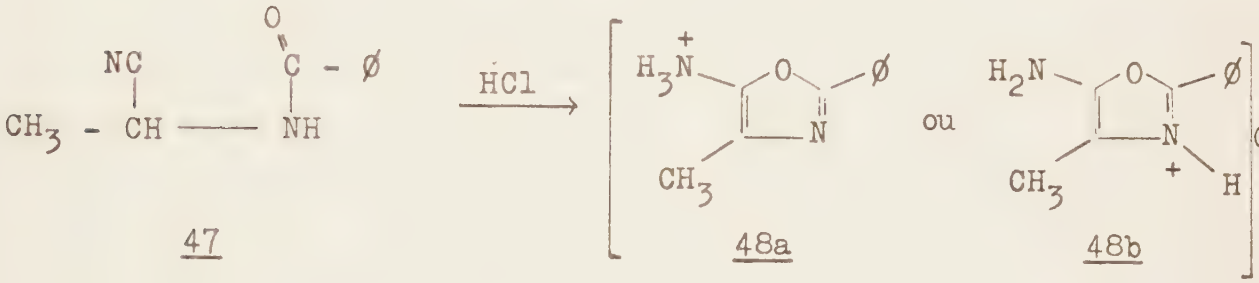
Le principe de la cyclisation des nitriles α-acylaminés α-substitués 6 était acquis dès 1948 et différents auteurs l'ont appliqué depuis lors, soit en série oxazolique, soit en série thiazolique (22, 23, 24, 25, 26, 27, 28).

Ce n'est que récemment (4, 5, 6, 15) que le mécanisme de la cyclisation et également la possibilité d'ouverture du cycle oxazolique 9 avec retour au nitrile 6 ont été étudiées de façon plus approfondie.

Après avoir observé la réactivité particulière du nitrile hippurique, il nous a semblé intéressant d'étudier le comportement de son homologue méthylé, le nitrile α-méthylhippurique 47. A priori, on pouvait s'attendre à une réactivité différente pour ce dérivé qui n'a plus, sous sa forme cyclisée, la possibilité de conduire à une substitution électrophile sur le carbone α .

II. CYCLISATION DU NITRILE ∝-METHYLHIPPURIQUE 47

Traité par l'acide chlorhydrique sec, le nitrile 47 conduit à un chlorhydrate isolable auquel il convient d'attribuer une structure cyclisée 48a ou 48b, que l'on peut admettre



47 48a 48b

a priori par analogie à celle du dérivé phénylé en 4 démontrée récemment (4).

On pouvait espérer confirmer cette cyclisation par une expérience de résonance magnétique nucléaire, dite dynamique (5), grâce à la présence du groupe méthyle qui doit apparaître dans une structure 47 sous forme d'un doublet et dans une forme cyclisée 48 sous forme d'un singulet. Cette expérience pouvait être réalisée en milieu chloroformique par addition d'acide ou d'anhydride trifluoracétique. En réalité, la réaction est bien plus complexe que l'on ne pouvait espérer, ce qui nous a conduit à engager dans des conditions identiques l'amide 49 et l'acide 50 correspondants.

Le Tableau XIII résume les spectres de RMN de ces trois produits pris dans le diméthylsulfoxyde pour des raisons de solubilité.

TABLEAU XIII

Déplacements chimiques δ en ppm
par rapport au TMS dans le $DMSOd_6$

A =	CH_3	CH	NH	NH_2	Ø
CN 47	1,585 (d)	5,04 (q)	8,72 (d)	-	7,42 - 8,1
$CONH_2$ 49	1,4 (d)	4,47 (q)	7,94 (d)	6,95	7,21 - 7,98
COOH 50	1,47 (d)	4,37 (q)	8,55 (d)	-	7,40 - 8,05

d = doublet, q = quintuplet

J = 7 Hz environ pour les deux couplages.

Les expériences de cyclisation ont été réalisées dans le chloroforme qui permet une observation plus aisée de la réaction, mais qui est un mauvais solvant de l'amide et de l'acide.

Dans ce solvant, nous suivons l'évolution de l'absorption du groupement méthyle en fonction de l'addition d'acide ou d'anhydride trifluoracétique. A ce sujet, il faut noter que l'addition de ces réactifs à la solution chloroformique provoque une variation des déplacements chimiques, due à un simple effet solvant. Pour plus de clarté, nous affecterons l'ensemble des déplacements chimiques d'un facteur de correction les ramenant à leur valeur dans le solvant chloroforme.

Compte tenu de ces corrections, l'addition d'acide trifluoracétique au nitrile 47 provoque, en fonction du temps, les modifications représentées dans les figures a à d pour la partie du spectre concernant le groupe méthyle (déplacements chimiques δ en ppm/TMS).

Fig. a

Fig. b

Fig. c

Fig. d

Le nitrile initial possède un doublet à 1,635 ppm (Fig. a). Il s'y ajoute un singulet à 2,14 ppm, qui augmente en importance aux dépens du doublet initial (Fig. b). Il apparaît alors (Fig. c) un deuxième singulet (2,25 ppm) et un deuxième doublet (1,51 ppm) qui se superpose d'ailleurs au doublet initial du nitrile, ce qui conduit à une allure de triplet. La figure d montre la fin de l'évolution : on constate à ce moment la présence de deux produits : l'un caractérisé par un singulet à 2,25 ppm, l'autre par un doublet à 1,51 ppm. Ce dernier peut être attribué, sans ambiguïté, à l'amide 49.

L'interprétation la plus correcte de ces constatations expérimentales nous semble être la suivante (Tableau XIV) :

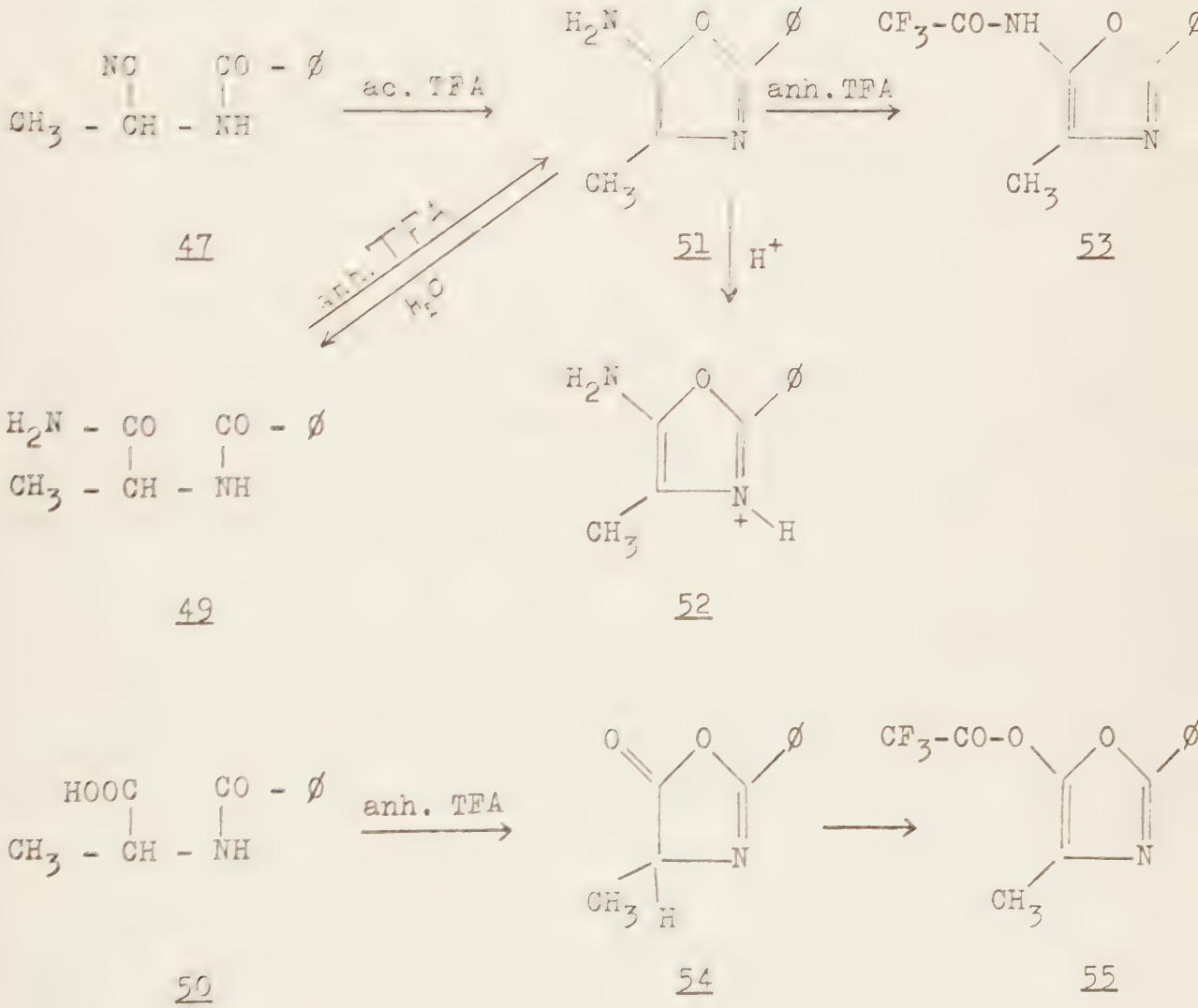
L'addition d'acide trifluoracétique provoque la cyclisation rapide du nitrile 47 avec formation de l'amino-5 oxazole 51 (premier singulet à 2,14 ppm). Ce produit évolue vers le sel 52. Cette hypothèse semble la plus exacte, puisqu'il a été montré par l'un d'entre nous (15), sur l'analogue phénylé en 4, que cette protonation est effectivement possible sur l'azote cyclique et qu'elle est lente. L'intermédiaire 51 réagit également avec les faibles quantités d'eau contenues dans l'acide trifluoracétique utilisé, pour s'ouvrir en amide 49.

Cette hypothèse est confirmée par une expérience effectuée sur l'amide 49 : celle-ci ne se cyclise pas en présence d'acide trifluoracétique, l'addition d'anhydride par contre, provoque une évolution analogue à celle décrite précédemment (disparition du doublet initial en faveur d'un premier singulet 2,14 ppm, puis d'un deuxième singulet 2,25 ppm).

Enfin, il faut signaler qu'en présence d'un excès d'anhydride, le nitrile 47 conduit à un troisième dérivé cyclisé, qui devrait être le composé 53.

TABLEAU XIV

Cyclisation des nitrile, amide et acide α-méthylhippuriques



47 51 53

49 52

50 54 55

TABLEAU XV

Déplacements chimiques du groupe méthyle en ppm / TMS rapportés au solvant $CDCl_3$

nitrile	47	: 1,635	(doublet)	J = 7 Hz
amide	49	: 1,51	(doublet)	J = 7 Hz
acide	50	: 1,575	(doublet)	J = 7 Hz
amine	51	: 2,14	(singulet)	
sel	52	: 2,25	(singulet)	
dérivé acylé	53	: 2,19	(singulet)	
oxazolone	54	: 1,75	(doublet)	J = 7 Hz
dérivé acylé	55	: 2,29	(singulet)	

Il aurait certes été intéressant de confirmer ces résultats avec la base 51, isolée à l'échelle préparative ; mais ceci n'est pas possible, comme nous le verrons dans la suite. Par contre, on pourrait espérer arriver à ce résultat avec une base 51 substituée par un groupe NO_2 en position para sur le noyau phényle.

La cyclisation de l'acide 50 a également été examinée à titre comparatif, là aussi, c'est l'anhydride qu'il faut engager pour arriver au résultat escompté. On observe alors la formation de l'oxazolone 54, caractérisée par un doublet méthyle ; avec un excès d'anhydride, on obtient le dérivé acylé 55.

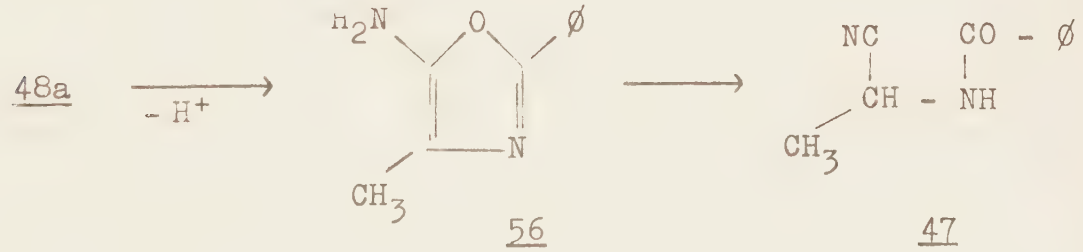
Le Tableau XIV mentionne, pour 55, un dérivé acylé sur l'oxygène, mais une acylation sur le carbone 4 ne peut être exclue a priori (6), éventuellement après transposition à partir de 55 (32).

L'ensemble de ces expériences montre encore une fois l'extrême faculté de cyclisation des nitriles α-acylaminés. Une formulation 48a ou 48b pour les chlorhydrates solides semble donc là aussi tout à fait justifiée.

III. ESSAIS DE PREPARATION DU PHENYL-2 METHYL-4 AMINO-5 OXAZOLE

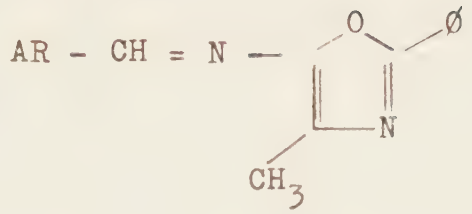
Nous avons vu au chapitre I que le diphényl-2,4 amino-5 oxazole 9 a été préparé (2) par traitement aqueux ou hydroalcoolique de son chlorhydrate 8. Il a été constaté depuis que ces amino-5 oxazoles possèdent la propriété de s'isomériser (15), en présence de traces d'acides, en nitriles de départ ouverts. L'isolement de la base 9 dans un milieu aqueux ou hydroalcoolique acide, n'est possible que du fait de l'insolubilité de cette base dans le milieu et de la faible vitesse de la réaction d'ouverture du cycle.

Un traitement hydroalcoolique analogue, appliqué au chlorhydrate 48a ou 48b ne permet pas l'isolement de la base 56 ; celle-ci est vraisemblablement trop soluble pour pouvoir être retirée du milieu acide et empêcher ainsi la réaction d'ouverture du cycle en nitrile de départ 47, ce dernier stade devant être assez rapide. Pourtant, la présence de l'amino-5 oxazole 56 dans le milieu est certaine. La solution possède en



effet une fluorescence bleue caractéristique de ce genre de structure (2,4). On constate effectivement que cette fluorescence disparaît rapidement. Une autre confirmation de la présence de cette base 56 dans le milieu est illustrée par la

TABLEAU XVI



57

Ar	F.	Méthode de formation	Rdt / nitrile 47	U.V. dans C_2H_5OH λmax. en nm ($\varepsilon \cdot 10^{-4}$)	RMN δ en ppm / TMS à 37° Solvant	CH_3	H(-CH=)	aromatiques
C_6H_5-	143°	a c	60 % 57 %	368 (3,3) 386 (ép.)	$CDCl_3$	2,47	8,53	7,35-8,15
p-NO_2-C_6H_4-	201-202°	a b	75 % 45 %	396 (2,9) -	insol.	-	-	-
m-NO_2-C_6H_4-	151-152°	a	non déterminé	377 (2,7) 387 (ép.)	$(CD_3)_2CO$	2,37	8,83	7,42-8,81
o-NO_2-C_6H_4-	166-167°	a	non déterminé	386 (2,6) -	$(CD_3)_2CO$	2,38	8,95	7,46-8,51

possibilité de former la base de Schiff 57 correspondante, en présence d'aldéhydes aromatiques.

La très grande réactivité du phényl-2 méthyl-4 amino-5 oxazole, déjà constatée précédemment lors des essais de cyclisation, se trouve ainsi confirmée.

IV. ARYLIDENE AMINO-5 PHENYL-2 METHYL-4 OXAZOLES 57

Les bases de Schiff 57 sont obtenues par trois voies différentes :

a) action de l'acide chlorhydrique sec sur le mélange du nitrile 47 et de l'aldéhyde dissous dans l'éther ;

b) traitement thermique de l'aldéhyde et du nitrile en présence de chlorure de zinc à 135-140° ;

c) traitement du chlorhydrate 48a par une solution alcoolique de l'aldéhyde.

Seuls les aldéhydes aromatiques ont réagi : le Tableau XVI résume les caractéristiques des produits ainsi obtenus.

La structure de ces dérivés résulte :

- de leur poids moléculaire : 262 pour 57 (Ar = C_6H_5-), déterminé par cryoscopie dans l'acide acétique glacial ;

- de leurs caractéristiques spectroscopiques (U.V. et RMN) ;

- enfin, de leur hydrolyse acide. Celle-ci fournit, comme il fallait s'y attendre, par mole de base de Schiff engagée : une mole de benzoylalanine 58, une mole d'aldéhyde aromatique et une mole d'ammoniac selon le schéma suivant :

$$57 \longrightarrow \underset{58}{CH_3 - \overset{\overset{COOH}{|}}{CH} - NH - CO - \emptyset} + Ar - CHO + NH_3$$

Nous constatons donc en conclusion que la réactivité du nitrile α-méthylhippurique est bien différente de celle de son homologue non méthylé. Comme tous les nitriles α-acylaminés, sa cyclisation en milieu acide est très facile. L'amino-5 oxazole qui en résulte est toutefois très réactif : selon les conditions opératoires, il s'ouvre en nitrile de départ ou il est attaqué par l'eau avec formation d'amide ou de benzoylalanine. Les aldéhydes aromatiques réagissent sur l'azote extracyclique avec formation de bases de Schiff et non pas sur le carbone 4 du cycle oxazole comme c'est le cas pour le dérivé non méthylé.

V. PARTIE EXPERIMENTALE

Nitrile α-méthylhippurique 47

Ce nitrile a été préparé en deux étapes :

- formation du nitrile α-aminopropionique sous forme de chlorhydrate selon la méthode de DUBSKY (30) ;
- benzoylation du sel précédent d'après la méthode de DELEPINE (31).

Solide incolore F.: 101-101,5° (eau-alcool 1/1)
Litt. : 104° (31).

Analyse : $C_{10}H_{10}N_2O$ calc. % N 16,09
tr. % 16,21

Chlorhydrate du phényl-2 méthyl-4 amino-5 oxazole 48

On fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux, sec, à raison d'environ 15 l/heure dans 250 cm3 d'éther anhydre contenant en solution 7,5 g de 47, le tout étant maintenu à 0°. Au bout d'une demi-heure environ, le courant gazeux est coupé, alors que 48 commence à précipiter. Après repos de 5 heures, on filtre sous atmosphère sèche, on lave à l'éther anhydre et on conserve le produit au dessicateur en présence de soude solide et d'acide sulfurique.

Rdt. : 6,5 g (72 %)

Solide blanc non recristallisable. F. : 137-140° (déc.)

Analyse : $C_{10}H_{11}N_2OCl$ Calc. % N 13,31 Cl 18,10
tr. % 13,37 17,76

Phényl-2 méthyl-4 amino-5 oxazole 56

On dissout, sous forte agitation, 5 g de sel 48 dans 5 cm3 de méthanol à température ambiante et dès que le produit est en solution, on dilue par 10 cm3 d'eau glacée. Il ne se forme pas de fluorescence. Après repos de 1 heure à 0°, il précipite environ 1 g de nitrile 47. (F. : 101-102°).

En dissolvant 1 g de 48 dans un mélange de 5 cm3 de méthanol et 10 cm3 d'eau à 0°, il se produit une fluorescence bleue intense ; celle-ci disparaît complètement au bout d'une dizaine de minutes, sans qu'il y ait de précipitation.

Arylidèneamino-5 phényl-2 méthyl-4 oxazoles 57

Trois méthodes permettent d'accéder à ces bases de Schiff :

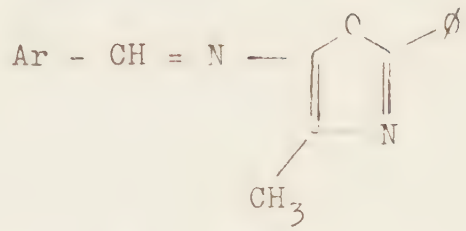
a) On fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans une solution du nitrile 47 et de l'aldéhyde aromatique dans l'éther : la base de Schiff précipite après un temps plus ou moins long, suivant l'aldéhyde engagé.

b) On chauffe un mélange de l'aldéhyde et du nitrile 47 à 135-140° en présence de chlorure de zinc anhydre. En reprenant la masse réactionnelle avec de l'éthanol chaud, la base de Schiff précipite au refroidissement. (Cette méthode n'a été utilisée que pour Ar = p-NO_2-C_6H_4-).

c) On dissout le chlorhydrate 48 dans une solution hydroalcoolique de l'aldéhyde.

Les données analytiques des différents produits obtenus sont mentionnées au Tableau XVII.

TABLEAU XVII



57

Ar	C % calc.	C % tr.	H % calc.	H % tr.	N % calc.	N % tr.	I.R. en cm^{-1} F = forte, M = moyenne, f = faible.
C_6H_5 -	77,90	77,83	5,35	5,43	10,69	10,74	3019f, 2880f, 1618F, 1588M, 1568M, 1535M, 1482F, 1448F, 1389F, 1347M, 1305F, 1287f, 1235M, 1196F, 1162f, 1148M, 1113F, 1067F, 1054F, 1025F.
p-NO_2-C_6H_4-	66,50	66,61	4,24	4,41	13,68	13,55	3032f, 2883f, 1603M, 1587F, 1550F, 1532F, 1510F, 1478F, 1455F, 1388F, 1362f, 1327F, 1295M, 1242F, 1203f, 1165f, 1127M, 1100F, 1072M, 1025M.
m-NO_2-C_6H_4-	66,50	65,91	4,24	4,18	13,68	13,21	3063f, 2901f, 2832f, 1617M, 1605F, 1572f, 1518F, 1473F, 1442F, 1383F, 1347F, 1309M, 1287f, 1238M, 1202M, 1167f, 1118M, 1092M, 1070M, 1015M.
o-NO_2-C_6H_4-	66,50	66,49	4,24	4,38	13,68	13,73	3055f, 2905f, 2840f, 1615M, 1595f, 1575F, 1549f, 1522F, 1477F, 1444F, 1388F, 1372M, 1347F, 1304f, 1288f, 1241M, 1197f, 1165f, 1118M, 1092f, 1069M, 1023M.

Détermination du poids moléculaire

Le poids moléculaire de 57 (Ar = C_6H_5-) a été déterminé par cryoscopie dans l'acide acétique glacial. Valeurs trouvées : 258, 265, 269. Calculée pour $C_{17}H_{14}N_2O$: 262.

Hydrolyse acide de 57 (Ar = C_6H_5-)

La méthode employée est la même que celle décrite au chapitre III lors de la dégradation acide de 38. Nous ne mentionnerons donc que les résultats obtenus (Tableau XVIII).

TABLEAU XVIII

57 (Ar = C_6H_5-) engagé	0,483 g	0,364 g	0,275 g
benzaldinitro-2,4 phényl-hydrazone obtenue	0,523 g	0,399 g	0,307 g
Correspondance en % C de 57 (Ar = C_6H_5-) trouvé	39,8	40,4	41,3
Correspondance en % C de 57 (Ar = C_6H_5-) théorique*	41,2	41,2	41,2
% N obtenu sous forme de NH_3	5,02	5,17	5,08
% N libérable théorique*	5,14	5,14	5,14

* Les valeurs théoriques correspondent à l'équation de dégradation mentionnée dans la partie théorique.

Benzoylalanine 58

Un mélange de 5 g de 57 (Ar = C_6H_5-), de 100 cm3 d'acide sulfurique à 25 % et de 50 cm3 de méthanol est soumis à l'ébullition à reflux pendant 6 heures. Le méthanol et l'aldéhyde libéré sont alors entraînés à la vapeur. On laisse revenir la solution restante à la température ambiante durant la nuit ; l'acide 58 précipite.

Rdt. : 2,3 g (62 %)

Solide blanc. F. : 164-165° (toluène) Litt. 165-166° (eau) (32).

Analyse : $C_{10}H_{11}NO_3$ calc. % N 7,25
tr. % 7,17

Taux d'acidité calc. % COOH 23,17
tr. % 23,11.

Spectroscopie RMN

L'étude de résonance magnétique nucléaire a été effectuée sur un spectrophotomètre Variant A 60 A.

Le mode d'étude de la cyclisation consiste à suivre l'évolution du spectre des produits en solution dans le chloroforme deutérié par addition progressive d'acide trifluoracétique dans le tube d'examen.

C O N C L U S I O N G E N E R A L E

Nous avons pu montrer par spectroscopie RMN que le nitrile hippurique se comporte en milieu acide fort de la même façon que les α-acylaminonitriles α-substitués : cyclisation en amino-5 oxazole et salification sur l'azote cyclique ; on n'a pu isoler ni l'amine libre, ni un sel de cette dernière.

En milieu acide et en présence d'aldéhydes aromatiques, par contre, le nitrile hippurique se comporte de façon différente que ses homologues α-substitués : la condensation de l'aldéhyde sur le groupe méthylène (globalement : aldolisation - crotonisation) est préférentielle à la formation de la base de Schiff sur le groupement amine en position 5 de l'isomère cyclique. Suivant les conditions opératoires, cette réaction peut conduire à deux séries de produits bien distincts :

- aux chlorhydrates de phényl-2 arylidène-4 imino-5 oxazolinium, intéressants comme intermédiaires dans la synthèse préparative de nitriles arylidènes hippuriques ;

- aux dérivés bisoxazoliques.

La réactivité du nitrile α-méthylhippurique est bien différente de celle du précédent. La cyclisation est aussi facile en milieu acide que celle de tous les nitriles α-acylaminés. L'amino-5 oxazole qui en résulte est toutefois très réactif et, selon les conditions opératoires, il s'isomérise en nitrile de départ ou il est attaqué par l'eau avec formation de l'acide ou de l'amide correspondants. Les aldéhydes aromatiques réagissent sur l'azote extracyclique avec formation de bases de Schiff et non sur le carbone en position 4 du cycle oxazole.

Au cours de cette étude, nous avons été amené à approfondir spécialement :

- les conditions de la synthèse des chlorhydrates de phényl-2 arylidène-4 imino-5 oxazolinium et leur isomérisation en nitriles arylidène hippuriques. A l'aide des composés obtenus après hydrolyse, la stérie de ces produits a été élucidée ;

- la formation de dérivés bisoxazoliques, ainsi que les limites des conditions opératoires bien spécifiques de cette condensation. Les produits obtenus sont capables d'être complexés par le chlorure de zinc et possèdent une très grande stabilité à la chaleur ;

- la structure de l'acide α,α'-di(benzoylamino) β-phényl glutarique, confirmée par son spectre RMN.

Ce travail a montré une fois de plus la très grande facilité que possèdent les nitriles, substitués en position α par un hétéroatome, à se cycliser.

Nous ne saurions terminer cet exposé sans souligner l'apport considérable de la résonance magnétique nucléaire dans la détermination des mécanismes réactionnels et des structures de certains produits obtenus.

B I B L I O G R A P H I E

1. J. LICHTENBERGER et J.-P. FLEURY, Bull. Soc. chim., 1955, p. 1320.

2. J. LICHTENBERGER et J.-P. FLEURY, Bull. Soc. chim., 1956, p. 1184.

3. P. ROESLER, G. KILLE et J.-P. FLEURY, Bull. Soc. chim., 1967, p. 545.

4. G. KILLE et J.-P. FLEURY, Bull. Soc. chim., 1967, p. 4619.

5. P. ROESLER et J.-P. FLEURY, Bull. Soc. chim., 1967, p. 4624.

6. P. ROESLER et J.-P. FLEURY, Bull. Soc. chim., 1968, p. 631.

7. H. MEERWEIN, P. LAASCH, R. MERSCH et J. SPILLE, Ber., 1956, 89, 209.

8. J.E. GORDON et G.C. TURREL, J. Org. Chem., 1959, 24, 269.

9. C.A. GROB, H.P. FISCHER, W. RAUDERBUSCH et J. ZERGUENYI, Helv. Chim. Acta, 1964, 47, 1003.

10. R.J. CRAWFORD et C. WOO, J. Org. Chem., 1966, 31, 1655.

11. L.P. HAMMET et A.J. DEYRUP, J. Amer. chem. Soc., 1932, 54, 4239.

12. M. LILER et D. KOSANOVIC, J. chem. Soc., 1958, p. 1084.

13. N.C. DENO, R.W. GAUGLER et M.J. VISOTSKY, J. org. Chem., 1966, 31, 1967.

14. E. ALLENSTEIN et A. SCHMIDT, Spectrochim. Acta, 1964, 20, 1451.

15. G. KILLE et J.-P. FLEURY, Bull. Soc. chim., 1968 (sous presse).

16. N.K. KOCHETKOV, E.I. BUDOVSKII, R.M. KHOMUTOV, M.Ya. KARPEISKII et E.S. SEVERIN, Zhur. Obshchei Khim., 1960, 30, p. 2573.

17. E. FISCHER, Ber., 1899, 32, 2451.

18. A. KLAGES et O. HAACK, Ber., 1903, 36, 1646.

19. H.E. CARTER et W.C. RISSER, J. Biol. Chem., 1951, 139, 255.

20. E. ERLENMEYER, Ann. Chem., 1893, 275, 8.

21. E.L. BENETT et E. HOERGER, J. Amer. chem. Soc., 1952, 74, 5975.

22. J.W. CORNFORTH et H.T. HUANG, J. chem. Soc., 1948, p. 1969.

23. A.H. COOK et D. HUNTER, J. chem. Soc., 1952, p. 3789.

24. A.H. COOK, G. HARRIS et A.L. LEVY, J. chem. Soc., 1949, p. 3227.

25. A.H. COOK, I. HEILBRONN et A.L. LEVY, J. chem. Soc., 1947, p. 1594.

26. A.H. COOK, I. HEILBRONN et A.L. LEVY, J. chem. Soc., 1947, p. 1598.

27. J.-P. FLEURY et A. BAYSANG, C.R. Acad. Sci., 1962, 254, 4310.

28. M. GRIFANTINI et M.L. STEIN, Ann. Chim. (Italie), 1965, 55, 576.

29. J.-P. PERRIS et L.E. ORGEL, J. Amer. chem. Soc., 1966, 88, 3829.

30. J.V. DUBSKY, Ber., 1916, 49, 1041.

31. M. DELEPINE, Bull. Soc. chim., 1903, p.1193.

32. W. STEGLICH et G. HOEFLE, Angew. Chem., 1968, 80, 78.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : Sur la condensation des aldéhydes avec le nitrile hippurique en présence d'acide chlorhydrique	3
1. Introduction	4
2. Condensation du benzaldéhyde sur le nitrile hippurique en présence d'acide chlorhydrique	8
3. Structure des sels 12	11
1) Nature cyclisée	11
2) Stéréochimie du groupement arylidène	14
4. Mécanisme de la condensation	17
5. Partie expérimentale	20
CHAPITRE II : Propriétés chimiques des chlorhydrates de phényl-2 arylidène-4 (cis aryl/azote 3) imino-5 oxazolinium	25
1. Introduction	26
2. Traitements chimiques	
1) Traitement en milieu hétérogène basique	28
2) Action de l'acide acétique	30
3) Action de l'alcool 96°	30
3. Structure du nitrile 35	31

Pages

4. Mécanisme de réaction 34

5. Partie expérimentale 35

CHAPITRE III : Condensation du nitrile hippurique avec les aldéhydes à température élevée 43

1. Introduction 44

2. Condition de la condensation 44

3. Structure du dérivé $C_{39}H_{28}N_4O_2$ 47

1) Mode de formation 47
2) Spectroscopie 49
3) Dégradation acide 50

4. Mécanisme de formation 53

5. Partie expérimentale 55

CHAPITRE IV : Réactivité du nitrile α-méthyl-hippurique 63

1. Introduction 64

2. Cyclisation du nitrile α-méthylhippurique 47 65

3. Essais de préparation du phényl-2 méthyl-4 amino-5 oxazole 71

4. Arylidène amino-5 phényl-2 méthyl-4 oxazoles 57 73

5. Partie expérimentale 75

	Pages
CONCLUSION GENERALE	80
BIBLIOGRAPHIE	82
TABLE DES MATIERES	85

Proposition donnée par la Faculté
ou, éventuellement, seconde Thèse:

SUR LA DETERMINATION DE LA GROSSEUR DES GRAINS

D'UN SOLIDE PAR SEDIMENTATION DANS UN LIQUIDE.

Strasbourg, le 26 novembre 1968
Le Président du Jury,

A. MAILLARD

Vu et permis d'imprimer
Strasbourg, le 26 novembre 1968
Le Doyen,

J. H. VIVIEN